

Aus dem Institut für Klinische Radiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian F. Reiser, FACR, FRCR

**Radioembolisation mit Yttrium 90 Harzmikrosphären:
Weiterentwicklung und Outcome**

Kumulatives Habilitationsprojekt
zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Experimentelle Radiologie
der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Dr. med. Karolin Johanna Paprottka

(2017)

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Fachmentorat:

Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. F. Reiser, FACR, FRCR

Prof. Dr. med. D.-A. Clevert

Prof. Dr. med. J. Werner

Gutachter:

Prof. Dr. med. S. Schönberg

Prof. Dr. med. C. Stroszczyński

Dekan:

Prof. Dr. Reinhard Hickel

Meinen Eltern, meinem Bruder Andreas,
meiner Oma Elisabeth
und meinem Ehemann Philipp

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG.....	6
2 ZIELSETZUNG 1: Weiterentwicklung der Radioembolisation in den vergangenen Jahren: Substitution von Water for Injection (WFI) durch Glucose 5% zur Administration von ⁹⁰ Yttrium, Abänderung der Applikationstechnik sowie Verzicht des prä-therapeutischen Coilings aberranter Gefäße	8
2.1. Einleitung	8
2.2 Technischer Hintergrund.....	10
2.2.1 Technische Grundlagen: Sphären und Dosimetrie	10
2.2.2 Prozedur der Radioembolization.....	13
3 EIGENE WISSENSCHAFTLICHE ARBEITEN	20
3.1 Reduced peri-procedural analgesia following replacement of water for injection (WFI) with glucose 5% (G5) solution as the infusion medium for 90 yttrium resin microspheres [1]	20
3.2 Evaluation of visualization using a 50/50 (contrast media/Glucose 5% solution) technique for radioembolization as an alternative to a standard sandwich technique [2].....	27
3.3 Safety of radioembolization with ⁹⁰ Yttrium resin microspheres depending on coiling or no-coiling of aberrant/high-risk vessels [3]	36
4 Zielsetzung II: Outcome nach Radioembolisation mit Fokus auf das Überleben bei chemorefraktärem, leberdominant metastasiertem Kolonkarzinom sowie Prädiktion von Überleben mittels prätherapeutischer Faktoren bei verschiedenen Tumorentitäten	46
4.1 Einleitung	46
4.2 Hintergrund	47
4.2.1 Radioembolisation: Indikation und Kontraindikation	47

4.2.2 Komplikationen.....	52
5 Eigene wissenschaftliche Arbeiten.....	54
5.1 Robust evidence for long-term survival with ⁹⁰ Y radioembolization in chemorefractory liver-predominant metastatic colorectal cancer [4].....	54
5.2 Pre-therapeutic factors for predicting survival after radioembolization: Single center experience in 389 patients [5]	62
6 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	77
7 LITERATURVERZEICHNIS	83
8 PUBLIKATIONSVERZEICHNIS	89
9 ABSTRACTS / WISSENSCHAFTLICHE VORTRÄGE	92
10 DANKSAGUNG.....	93

1 EINLEITUNG

Im Rahmen dieser kumulativen Habilitationsschrift werden mit der Weiterentwicklung sowie dem Outcome zwei zentrale Aspekte der onkologischen Therapie mittels Radioembolisation mit ^{90}Y trium Harz Mikrosphären evaluiert.

Im ersten Teil werden Aspekte der methodischen Weiterentwicklung der Radioembolisation in den letzten Jahren beschrieben (Teilgebiet 1). In den publizierten Originalmanuskripten wurde eine Änderung des Applikationsmediums [1] sowie Änderung der Applikationstechnik [2] untersucht. Ebenso wurde der Verzicht auf das prätherapeutische Coiling aberranter Gefäße evaluiert [3].

Im zweiten Teil soll auf das Outcome nach Radioembolisation (Teilgebiet 2) eingegangen werden. Der Fokus liegt hierbei auf den Überlebensdaten von Patienten mit chemorefraktärem, leberdominant metastasiertem Kolonkarzinom (mCRC; [4]) sowie auf der Prädiktion des Überlebens mittels der Analyse von prätherapeutischen Faktoren verschiedener Tumorentitäten [5].

Die vorliegende Habilitationsschrift beschäftigt sich mit einem Teilaspekt eines neueren, sich stetig entwickelnden Bereichs der Radiologie, der personalisierten lokalen bzw. minimal invasiven Therapie von onkologischen Erkrankungen. Die minimal invasive Therapie onkologischer Patienten hat in den letzten Jahren aufgrund der demographischen Veränderungen und der damit einhergehenden steigenden Zahl von Tumorerkrankungen erheblich an Bedeutung gewonnen. Die frühzeitige Bewertung des Therapieansprechens der Patienten auf klassische und innovative Formen der Tumorthherapie ist von zentraler Bedeutung. Ebenso die Prädiktion des Patienten-individuellen Therapieerfolgs. Die onkologische Therapie

und Bildgebung leistet hierbei einen wichtigen Beitrag zum Erreichen der Ziele der „personalisierten Medizin“. Neben den systemischen onkologischen Therapien sind lokale und lokoregionale Behandlungen, wie die moderne Strahlentherapie und lokal ablativ Therapien wertvolle Behandlungsoptionen. Zunehmenden Einsatz finden kathetergestützte Behandlungsverfahren, die bei verschiedenen Tumorentitäten einen gesicherten Stellenwert besitzen.

2 ZIELSETZUNG 1: Weiterentwicklung der Radioembolisation in den vergangenen Jahren: Substitution von Water for Injection (WFI) durch Glucose 5% zur Administration von ^{90}Y trium, Abänderung der Applikationstechnik sowie Verzicht des prä-therapeutischen Coilings aberranter Gefäße

2.1. Einleitung

Zu Beginn der 1960er Jahre entwickelte sich der Gedanke, mittels perkutaner Applikation radioaktiver Präparate eine Zerstörung von Gewebe zu induzieren. Die ersten Versuche mit ^{90}Y trium wurden 1963 durchgeführt; hier wurde zunächst die Wirkung dieses Betastrahlers auf die Prostata von Hunden untersucht. Ariel et al. [6] publizierten Daten zur Indikation sowie zum Outcome von Therapien mit ^{90}Y trium bei nicht resektablen Pankreas- und Lebertumoren. Diesen Publikationen folgte die Weiterentwicklungen der Prinzipien, der Wirksamkeit sowie der zugrundeliegenden Mechanismen der intraarteriellen Injektion [7] von radioaktiven Präparaten in die Leberarterien. Neben der Verwendung von ^{90}Y trium wurde auch der Einsatz anderer radioaktiver Elemente, wie z.B. Rhenium, Holmium und Phosphor-32 evaluiert. Weiter wurden Versuche durchgeführt, die sich mit einer geeigneten Applikationsform sowie einem praktikablen und schonenden Applikationsweg beschäftigten. ^{90}Y trium erwies sich im Hinblick auf einen antitumoralen Effekt sowohl bei direkter Injektion in den Tumor als auch bei Applikation über die A. hepatica als effektiv.

Wollner et al. [8, 9] legten mit tiereexperimentellen Studien den Grundstein für die aktuell angewendete Radioembolisation mit Glas- oder Harzsphären. Die Autoren zeigten, dass die intraarterielle Applikation von Dosen bis zu 300Gy ^{90}Y trium zwar einen Strahlenschaden proportional zur applizierten Strahlendosis auslöste, dies aber dabei nicht zwangsläufig zu einer kompletten Nekrose der gesamten Leber

führen muss. Wollner et al. folgerten aus diesen Ergebnissen, dass die transarterielle Injektion von mit ^{90}Y trium beladenen Glaspartikeln auch beim Menschen tolerabel und möglich sein sollte. Darüber hinaus beobachteten die Autoren, dass sich bei einigen Hunden mit Yttrium beladene Partikel in den Kapillaren der Lunge wiederfanden. Dies führte in der Folge zu einer Ausbildung von Granulomen oder einer strahleninduzierten Pneumonitis. Hiermit legten sie die Basis der heute unabdingbar durchgeführten Bestimmung sowie Berechnung des Leber-Lungen-Shunts vor Durchführung der Radioembolisation.

Strahlung kann, sofern in ausreichend hoher Dosis appliziert, Tumorgewebe zerstören. Aufgrund der höheren Strahlensensibilität der Leberzellen im Vergleich zu den Tumorzellen ist eine Tumorthherapie mit homogener Bestrahlung der gesamten Leber nicht möglich [10]. Der Schwellenwert, bei dem 50% der Patienten ein strahleninduziertes Leberversagen erleiden liegt bei 43 Gy Ganzleberdosis [11]. Im Gegensatz dazu liegt die Dosis, die man benötigt, um Adenokarzinomzellen - der am häufigsten vorkommende Tumorzelltyp der Leber - zu zerstören, jenseits von 90 Gy [12]. Ein Ansatzpunkt ist dabei der Einsatz der stereotaktischen Bestrahlung, welche fokale Applikation höherer Dosen erlaubt. Mit Hilfe der stereotaktischen Bestrahlung können bis 20 % des Lebervolumens mit einer ausreichend hohen Dosis bestrahlt werden. Jedoch macht die häufig inhomogene Verteilung der Tumoren in der Leber, die häufig unregelmäßige Konfiguration der Lebermetastasen sowie eine Tumormasse, welche häufig mehr als 20% im Verhältnis zum Lebervolumen beträgt, eine externe Strahlentherapie häufig ineffektiv.

^{90}Y trium-Partikel stellen im Gegensatz zur externen Bestrahlung annähernd punktförmige Strahlenquellen dar. Sie bestrahlen das umliegende Gewebe nur innerhalb eines eng begrenzten Radius von wenigen Millimetern.

Die duale Gefäßversorgung der Leber sowohl über die Leberarterien als auch über die Pfortader ermöglicht die Therapie mittels Radioembolisation. Lebertumoren mit einer Größe $> 3\text{mm}$ – unabhängig davon, ob diese hyper- oder hypovaskularisiert sind – werden überwiegend aus der Arteria hepatica versorgt, während die Versorgung des gesunden Lebergewebes überwiegend aus der Pfortader erfolgt.

2.2 Technischer Hintergrund

2.2.1 Technische Grundlagen: Sphären und Dosimetrie

Sphären

Yttrium-90 wird durch Neutronenbeschuss von Yttrium-89 in einem geeigneten Reaktor hergestellt. Yttrium-90 ist ein reiner Betastrahler, der mit einer physikalischen Halbwertszeit (HWZ) von 64,2 h (2,67 d) zu stabilem Zirkonium-90 zerfällt. Da der Betazerfall unter physikalischen Gesichtspunkten einen unendlichen Vorgang darstellt, gilt als Richtwert 13 Tage; danach sind 97,5 % der Strahlung abgegeben worden. Die bei diesem Zerfall freigesetzte hochenergetische Betastrahlung mit einer maximalen Energie von 2,27 MeV (durchschnittlich 0,9367 MeV) weist eine maximale Gewebepenetrationstiefe von ca. 11mm auf, im Durchschnitt liegt die Penetrationstiefe jedoch bei ca. 2,5 mm im Weichgewebe [13, 14]. Ein Gigabecquerel ^{90}Y liefert in etwa eine Gesamtdosis von 50 Gy/kg. Dieser Aspekt ist für die Berechnung der zu applizierenden Dosis wichtig.

Aktuell gibt es zwei unterschiedliche, kommerziell erhältliche sowie zur Applikation am Menschen zugelassene Produkte:

- An Kunstharz (Resin) gebundenes ^{90}Y (SIR-Spheres®, Sirtex Medical, Sydney, Australien) [15]

- Glasmikrosphären (TheraSpheres®, MDS Nordion, Ottawa, Ontario, Kanada) [16]

Eine Gemeinsamkeit beider Produkte liegt darin, dass sie auf Grund ihrer physikalischen Charakteristika vom Gesetzgeber nicht als Medikamente im pharmazeutischen Sinn, sondern als Medizinprodukte erachtet werden. Aus diesem Grund erfolgte eine Zulassung als therapeutisches radioaktives Implantat. Die Harzpartikel sind weltweit für die Therapie von primären sowie sekundären Lebertumoren zugelassen, wohingegen die Glaspartikel nur in den USA, Kanada sowie seit Kurzen auch in Europa für die Therapie des HCC zugelassen sind [17].

Resinsphären

Die Resinsphären sind biokompatible Partikel, welche Yttrium-90 beinhalten und einen Durchmesser von 20 bis 60 Mikrometer haben. Nach intraarterieller Gabe werden die Sphären weder ausgeschieden noch metabolisiert und verbleiben daher dauerhaft in den Lebergefäßen. Die Aktivität pro appliziertem Kügelchen liegt bei circa 50 Bq, wodurch eine Applikation von ca. 30-60 Millionen Partikeln pro Therapiesitzung nötig ist, um die erwünschte Gesamtdosis zu erreichen. Die große Anzahl an benötigten SIR-Spheres® bedingt eine Embolisation. Die Applikation muss daher besonders vorsichtig und langsam erfolgen, um nicht über den Punkt hinaus zu embolisieren, an dem es primär zu einer Stase und dannzu einem retrograden Fluss kommt. Bei der Radioembolisation wird die verwendete Dosis individuell an die Tumorlast des Patienten adaptiert. Die erlaubte Obergrenze für einen Leber-Lungen-Shunt beträgt maximal 20% der verabreichten Aktivität. Das an Harz gebundene ⁹⁰Yttrium kann die Mikrosphären nicht verlassen und es kann daher nicht zu einer Schädigung der Niere oder des Knochenmarks aufgrund von freien Isotopen kommen. Die Applikation der Sphären erfolgt mit Water for Injection (WFI).

Dosimetrie

Derzeit gibt es zwei etablierte Konzepte zur Berechnung der individuellen Therapieaktivität [18] – ein Modell, welches die Körperoberfläche in die Bestimmung der Aktivität einbezieht und das sogenannte Verteilungsmodell.

Körperoberflächenmodell

Bei diesem Modell wird für die Bestimmung der Therapieaktivität neben dem Tumoranteil in der Leber auch die Körperoberfläche des Patienten (berechnet aus üblichen Gewichts- und Größentabellen) einbezogen.

Die Berechnung erfolgt gemäß folgender Formel:

$$\text{SIR Spheres®-Aktivität (GBq)} = (\text{Körperoberfläche} - 0,2) + (\text{Tumoranteil der Leber in \%}/100)$$

Die Berechnung mit dem Körperoberflächenmodell [19] ist in der klinischen Routine am weitesten verbreitet. Die unter Zuhilfenahme dieser Formel berechnete Aktivität bezieht sich immer auf eine geplante Behandlung der gesamten Leber. Ist ein superselektives Vorgehen zur Therapie von nur einem Teil der Leber vorgesehen, muss die Aktivität dementsprechend prozentual angepasst werden.

Nachteilig ist bei diesem Modell, dass bei chirurgisch vorbehandelten Patienten (z.B. nach rechtsseitiger Hemihepatektomie) das Lebervolumen deutlich von der Norm abweicht.

Verteilungsmodell [20]

Das Verteilungsmodell bezieht die Organvolumina von Leber, Tumor und Lunge, die Vaskularität des Tumor- zu Nicht-Tumor-Verhältnisses in der Leber (T/NT) sowie den prozentualen hepato-pulmonalen Shunt zur Berechnung der Therapieaktivität ein. Die Angaben der Tumor- bzw. Organvolumina basieren in der Regel auf der

morphologischen Bildgebung. Der größte Vorteil dieser sehr aufwändigen Berechnungsmethode ist die hierbei genauer abschätzbare Herddosis. Die Therapieaktivität lässt sich in Kenntnis der erwähnten Größen so bestimmen, dass die limitierenden Organdosen sowohl für die Lunge (<25 Gy) als auch des normalen Lebergewebes (<70 Gy bei Radioembolisation) eingehalten werden können. Das Verteilungsmodell zeigt somit konzeptionelle Vorzüge, da hierbei versucht wird die Strahlendosis für den Tumor zu optimieren und gleichzeitig eine toxische Strahlendosis für das gesunde Lebergewebe sowie die Lungen zu vermeiden.

Nachteile des Verteilungsmodells sind jedoch ein hoher Zeitbedarf für die Analyse der benötigten Parameter sowie eine limitierte Aussagekraft bei disseminierten und somit schwer abgrenzbaren Erkrankungsformen, da hier die genaue Angabe der Tumervolumina erschwert bzw. unmöglich ist.

2.2.2 Prozedur der Radioembolization

Vor Durchführung der eigentlichen Radioembolisation findet mit der Tc99m-Angiographie eine Art „Generalprobe“ zur Therapieplanung statt. Diese wird im Regelfall über einen transfemorale Zugang (4 – 5 French Schleuse) durchgeführt. Ziel ist hierbei sowohl die technische Durchführbarkeit als auch die Sicherheit der geplanten Therapie für den Patienten zu überprüfen. Diese obligate diagnostische Angiographie erfolgt in der Regel ein bis zwei Wochen vor der geplanten Radioembolisation.

Durch eine selektive Sondierung der Arteria mesenterica superior (AMS) und des Truncus coeliacus (TC) (am besten mittels Katheter in Cobra- oder Sidewinder-Konfiguration/ 4-5 F) erfolgt die angiographische Darstellung der jeweiligen Stromgebiete, um die hepatische Gefäßversorgung sowie ihre eventuellen Variationen zu detektieren. Bei der Sondierung der AMS ist vor allem auf eine

mögliche hepatische Blutversorgung aus dem Mesenterica-Stromgebiet, ein „Dunnbar Syndrom“ sowie die Durchführung einer indirekten Mesentericoportographie zur Darstellung der Pfortader zu achten. An die Angiographie des Truncus coeliacus zur Detektion der häufigsten Normvarianten (z.B. Truncus gastrohepaticus, gedoppelte rechte Leberarterie etc.) schließt sich eine selektive Darstellung der A. hepatica propria, der A. hepatica dextra und sinistra sowie ggf. der Segment IV Leberarterie an. Durch eine fehlerhafte Applikation bzw. eine unbeabsichtigte extrahepatische Infusion der ^{90}Y -Partikel können schwerwiegende Komplikationen verursacht werden. Daher ist es unverzichtbar Hochrisikogefäße (wie z.B. Arteria gastroduodenalis, Arteria gastrica dextra, Arteria cystica, suprapancreatische Äste, Rami oesophageales inferiores, Arteria falciforme etc.) darzustellen und wenn nötig zu okkludieren [21]. Die offizielle Empfehlung der Hersteller besteht in einer prophylaktischen Okklusion dieser Gefäße. Erfahrene Zentren weichen jedoch immer häufiger von dieser Praxis ab. Hochrisikogefäße bzw. aberrante Gefäße werden nur dann verschlossen, wenn dies unbedingt notwendig erscheint [3]. Dies ist z.B. dann der Fall, wenn distal dieser Gefäße keine für die Infusion von $^{90}\text{Yttrium}$ Mikrosphären geeignete Position mit einem ausreichendem Sicherheitsabstand gefunden werden kann.

Anschließend wird in Zusammenschau mit den Ergebnissen der morphologischen Bildgebung die Katheterposition für die spätere Radioembolisation festgelegt und an dieser das mit $^{99\text{mTc}}$ -markierte makroaggregierte Albumin (MAA) über den einliegenden Superselektivkatheter injiziert. Wichtig ist hierbei die regelrechte Aufteilung der MAA-Dosis. Diese richtet sich nach der angiographisch bestimmbaren Größe der Gefäßareale sowie der Anzahl der Therapiepositionen. Die übliche Aufteilung beträgt bei 2 Dosen $2/3$ für den rechten sowie $1/3$ für den linken

Leberlappen. Eine regelmäßige Abweichung hiervon kommt jedoch vor. Da die Größe der MAA-Partikel (durchschnittlich 20-40 µm) ähnlich der Größe der ⁹⁰Yttrium Mikrosphären ist, nimmt man eine ähnliche hepatische Verteilung an. Eine weitere Voraussetzung für eine möglichst realitätsnahe Simulation der RE ist eine Applikation der MAA-Partikel, die in ähnlicher Weise wie bei der Therapie (langsam und pulsatil) erfolgt. Weiterhin ist ein langsames und gründliches Nachspülen des Katheters nach der Applikation wichtig, um eine „Verschleppung“ der MAA-Partikel während des Rückzuges des Katheters zu vermeiden. Dies könnte die folgenden Scans verfälschen.

Nach Entfernung des Angiographie- Katheters erfolgt die Verlegung des Patienten in die nuklearmedizinische Abteilung zur Leber-Lungen-Shunt-Bestimmung sowie zur Klärung eines etwaigen dystopen Abstroms, wozu eine statische SPECT von Thorax und Abdomen durchgeführt wird [22]. Falls verfügbar sind SPECT/CT Aufnahmen der Leberregion zu favorisieren. Nach Applikation des mit ^{99m}Tc markierten makroaggregiertem Albumins liegt zunächst eine stabile Verteilung des Radiopharmazeutikums vor. Da es mit zunehmendem Zeitintervall zwischen Applikation und Aufnahmen zu einer teilweisen Dissoziation des ^{99m}Tc vom MAA kommen kann, sollte das Intervall zwischen Applikation und Aufnahmen möglichst kurz (<1h) sein. Außerdem hat sich die prä-interventionelle Gabe von Perchlorat (50 Tropfen Irenat® oral vor Beginn der Tc-Angiographie) bewährt, um eine Aufnahme von geringen Mengen freien ^{99m}Tc in die Belegzellen des Magens zu hemmen; e einen dystopen gastralen Abstrom vortäuschen kann.

Die szintigraphischen Aufnahmen nach Durchführung der TC-Angiographie werden mit folgenden drei Zielsetzungen angefertigt:

- 1 Bestimmung des hepatopulmonalen Shuntanteils

- 2 Beurteilung eines eventuellen dystopen, extrahepatischen Abstroms
- 3 Abschätzung der lokoregionalen Verteilung der MAA-Partikel in der Leber

Bestimmung des hepatopulmonalen Shuntanteils

Unter idealen Bedingungen ist anzunehmen, dass die applizierten MAA-Partikel zu 100% im präkapillaren oder kapillaren Gefäßbett der Leber verbleiben. Aufgrund kleiner arterio-venöser Shuntverbindungen innerhalb der Leber und insbesondere im Gefäßbett der Tumoren erreicht ein Teil der Partikel das venöse System und somit das nächste hämodynamisch nachgeschaltete Kapillarbett. Aufgrund der hohen Strahlensensibilität der Lunge kommt der Abschätzung des Shuntvolumens zur Vermeidung einer möglichen Strahlenpneumonitis durch das Therapeutikum eine große Bedeutung zu [23]. Im Regelfall beträgt der hepatopulmonale Shunt <10%. In diesem Fall kann von einem geringen Risiko einer Strahlenpneumonitis ausgegangen werden. Bei Überschreitung dieses Grenzwertes– dies ist etwa bei 3% der Patienten der Fall – ist eine Reduktion der Therapieaktivität zur Vermeidung von Nebenwirkungen erforderlich. Bei einem Shuntvolumen zwischen 10% und 20% wird eine dedizierte Berechnung der Strahlenbelastung von 1g Lungengewebe empfohlen und je nach Ergebnis die Dosis der Therapieaktivität um 10% - 40% reduziert.

Beurteilung eines eventuellen dystopen, extrahepatischen Abstroms

Ergänzend zu den planaren Aufnahmen ist die Akquisition 3-dimensionaler SPECT-Aufnahmen des Oberbauches obligat; hierdurch lässt sich mit hoher Genauigkeit eine mögliche dystope, extrahepatische Verteilung der Partikel detektieren. Eine höhere Sensitivität im Hinblick auf den Nachweis oder den Ausschluss eines dystopen Abstroms konnte durch die heute verfügbare Technik der Hybridbildgebung von funktioneller SPECT und morphologischer CT (SPECT/CT) erreicht werden [24].

Eine genaue und zuverlässige anatomische Zuordnung möglicher extrahepatischer Anreicherungen ist mit kombinierter SPECT/CT Bildgebung möglich. Bei Nachweis eines dystopen Abstroms im MAA-Scan müssen die hierfür verantwortlichen Gefäße in den angiografischen Serien identifiziert werden. Es ist zwingend erforderlich das identifizierte Gefäß vor RE zu okkludierenden [21]. Alternativ muss die RE mit einer distaleren Katheterposition mit ausreichendem Sicherheitsabstand zwischen der Katheterspitze und dem Gefäßabgang erfolgen. Falls dies technisch nicht durchführbar ist, gilt die Therapie als kontraindiziert. Sollte sich in den angiographischen Serien kein Gefäß finden lassen, das für den dystopen Abstrom verantwortlich gemacht werden kann, wird eine erneute angiographische Abklärung (ggf. mit ergänzendem Dyna-CT) sowie eine Wiederholung der Tc-Injektion empfohlen.

Abschätzung der lokoregionalen Verteilung der MAA-Partikel in der Leber

Die MAA-SPECT- oder besser SPECT/CT-Aufnahmen ermöglichen weiterhin den Grad sowie die Verteilung der arteriellen Durchblutung der Tumorerläsionen in Relation zum gesunden Lebergewebe abzuschätzen. Hierbei kommt dem Tumor-zu-Nichttumor-Quotienten - ein Parameter, welcher im Partitionsmodell zur Dosiskalkulation Berücksichtigung findet - eine zunehmende Bedeutung zu. Die Höhe des MAA-Uptakes in den Tumorerläsionen korreliert jedoch nicht zur 100% mit dem Therapieansprechen [25], da sich die Eigenschaften der Tc-MAA Partikel in gewissem Maß von denen der Harz- und Glaspartikeln unterscheiden. Weiterhin geben die akquirierten Aufnahmen Aufschluss darüber, ob alle gewünschten Lebersegmente von den gewählten Injektionsorten aus erreicht wurden.

Die RE kann als einzeitige Ganzlebertherapie, als sequentielle lobäre Therapie (zur Minimierung von Toxizitäten) oder als lobäre Therapie (je nach Lokalisation der

Lebertumore) durchgeführt werden. Seltene Sonderformen sind eine superselektive Radioembolisation und die Segmentektomie. Eine superselektive Sondierung der linken, rechten und manchmal Segment IV Leberarterie sowie eine getrennte Durchführung von jedem Teil der Behandlung ist wichtig, egal für welche Therapieoption man sich entscheidet.

Die Therapie erfolgt in der Regel im Rahmen einer 2. arteriellen Katheterisierung 1 - 2 Wochen nach Durchführung der Therapieplanungsangiographie. Falls nötig (abhängig von der Detektion eines möglichen dystopen Abstroms in der Tc-Angiographie) erfolgt hier die Gefäßokklusion der extrahepatischen Arterien mit Microcoils bis zum Ursprung aus den Leberarterien [26]. Anschließend werden mit einem Superselektivkatheter exakt die bei der Tc-Angiographie bestimmten Katheterpositionen aufgesucht. Die berechnete Aktivität wird im Heißlabor aufgezogen und die in sterilem Wasser suspendierten ^{90}Y Harzmikrosphären in einer Plexiglasbox in den Angiographieraum transportiert. Der A-Schlauch der Box wird mit dem Superselektivkatheter konnektiert. Hierbei ist ein möglichst gerader Verlauf aller Katheter und Schläuche (das Totraumvolumen ist so niedrig wie möglich zu halten) sowie ein Gefälle von der Box zum Patienten wichtig [26]. Durch pulsatile Anspritzen des D-Schlauches wird bei geöffnetem 3-Wege-Hahn eine kleine Portion in den A-Schlauch (welcher mit dem Katheter im Patienten verbunden ist) eingeschwenkt. Da die Harzmikrosphären nicht in direkten Kontakt mit Kontrastmittel gelangen sollen, werden sie in Form der sogenannten Sandwichmethode appliziert [26]. Hierzu wird zunächst langsam sowie pulsatile steriles Wasser (ca. 2ml), gefolgt von Kontrastmittel (ca. 2ml) wieder gefolgt von sterilem Wasser (ca. 2ml) unter Fluoroskopie über den B-Schlauch appliziert. Die kompletten ^{90}Y Harzmikrosphären werden durch mehrmaliges Wiederholen dieser

Technik unter intermittierender Durchleuchtung injiziert, um einen dauerhaften antegraden arteriellen Fluss zu gewährleisten. Da die RE eine blutfluss - gesteuerte Therapie ist, wird eine langsame und pulsatile Applikation der Sphären empfohlen. Hierdurch wird eine bestmögliche Durchmischung der Sphären mit dem Blut erreicht und das Risiko eines Reflux der Sphären minimiert. Sollte es während der Applikation dennoch zu einem Persistieren des antegraden Flusses in den Leberarterien kommen (Stase) wird ein Pausieren der Applikation für 5-10 Minuten gefolgt von einer erneuten Flusskontrolle empfohlen. Falls sich erneut ein regelrechter antegrader Fluss eingestellt hat, kann die Applikation in kleinen Portionen fortgesetzt werden. Ist dies nicht der Fall, erfolgt der Abbruch der Applikation, um Komplikationen zu vermeiden [27]. Von einer Applikation von Vasodilatoren wird dringend abgeraten, da diese die Verteilung der Sphären zu Ungunsten des gesunden Lebergewebes signifikant verändern (höhere Strahlendosis für das gesunde Leberparenchym/geringere Tumordosis).

Nach Applikation der gesamten Therapiedosis ist es sehr wichtig das System langsam und pulsatil mit 10 – 20 ml sterilem Wasser zu spülen, um etwaige verbliebene Aktivität aus dem Superselektivkatheter zu entfernen und somit das Risiko einer extrahepatischen Verteilung beim Rückzug des Superselektivkatheters zu minimieren [27]. Ebenso sollte der Superselektivkatheter nicht in toto aus dem Führungskatheter herausgezogen werden, um die Strahlenbelastung für das Personal so gering wie möglich zu halten.

Die Durchführung einer Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT/-CT) wird innerhalb der ersten 24 Stunden nach erfolgter Applikation zur Qualitätskontrolle empfohlen, um die Verteilung des Therapeutikums im Zielgebiet sowie etwaige aberrante Embolisationen zu evaluieren [28].

3 EIGENE WISSENSCHAFTLICHE ARBEITEN

3.1 Reduced peri-procedural analgesia following replacement of water for injection (WFI) with glucose 5% (G5) solution as the infusion medium for ^{90}Y yttrium resin microspheres [1]

Einleitung und Zielsetzung:

Traditionell wird steriles Wasser für Injektionszwecke (water for injection/WFI) als Vehikel zur Administration der ^{90}Y Harzmikrosphären verwendet. Dies resultiert aus den nicht ionischen Eigenschaften von WFI, durch welche ^{90}Y mittels eines Ionenaustauschmechanismus an die Harzmikrosphären gebunden wird. Obwohl die vielfach publizierte Sicherheit und Effektivität der Radioembolisation den Gebrauch von WFI als Vehikel favorisiert, gibt es auch Überlegungen WFI durch ein besser geeigneteres Vehikel zu ersetzen.

Studien sowohl an Tieren [29] als auch an Menschen [30] haben gezeigt, dass WFI das Gefäßendothel schädigen kann, wenn es in ein temporär isoliertes Gefäßsegment injiziert wird. 15 Minuten nach Perfusion eines Gefäßes mit einem Fluss von 5 ml/min trat ein Spasmus bzw. eine Konstriktion des perfundierten Gefäßes auf. Es wird davon ausgegangen, dass die Endothelverletzung und die konsekutive Vasokonstriktion den Blutfluss reduzieren und schließlich (in einigen Patienten) zu einer frühen Stase führen kann. Es ist davon auszugehen, dass die peri-interventionelle Stase und der daraus resultierende Reflux das Risiko von non-target Embolisationen erhöhen kann. Eine langsame und pulsatile Injektion der Mikrosphären verringert osmotische Endothelschäden, da diese Art der Injektion eine bessere Verteilung und Durchmischung des hypoosmolaren WFI im Blut gewährleistet. Folglich ist es wichtig die Radioembolisation mit Echtzeitfluoroskopie

unter Verwendung von Kontrastmittel zu überwachen, um die korrekte Katheterposition zu verifizieren, das Gefäßverhalten zu überwachen sowie eine mögliche frühe Stase rechtzeitig zu erkennen.

Der Endothelschaden und die daraus folgende Vasokonstriktion bzw. der daraus folgende Vasospasmus bewirken bei vielen Patienten während oder nach der Radioembolisation Schmerz und Unwohlsein. Obwohl eine frühe Stase und Flussverlangsamung bei 20-35% der Prozeduren auftritt [31, 32], gibt es bisher kaum Daten, die eine Korrelation mit dem periprozeduralen Schmerz beschreiben. Publierte Daten zeigen, dass sich auch bei den wenigen Patienten mit früher Stase die 3 Monats-Response-Rate (entsprechend der Bildgebung) nicht von denen ohne Stase unterscheidet [33].

5%-ige Glukose (G5) - auch bekannt als 5%-ige Dextrose - ist eine physiologische, isotone, nicht ionische Lösung, welche in unserer Studie als alternatives Vehikel für die Administration von ^{90}Y Harzmikrosphären anstelle von WFI evaluiert wurde. Unsere Hypothese war, dass die isotone Natur von G5 den arteriellen Endothelschaden mit der daraus resultierenden Vasokonstriktion verhindert und folglich den Gebrauch von periprozeduralen Analgetika reduziert.

Das primäre Ziel der Studie war es den Bedarf von periprozeduralen on demand-Analgetika bei Verwendung von WFI als Vehikel für die Administration von ^{90}Y -Harzmikrosphären (SIR-Spheres®; Sirtex Medical Ltd, North Sydney, NSW, Australia) mit dem Bedarf bei Administration der Sphären mit G5 zu vergleichen. Ebenso sollte die Inzidenz der frühen Stase (definiert als verlangsamter antegrader Fluss) sowie die kalkulierte und applizierte Aktivität analysiert werden.

Material und Methoden:

Die Therapieentscheidung zur RE basierte in allen Fällen auf publizierten Kriterien [34] und dem Konsens des multidisziplinären Tumorboards der Klinik. Im Zeitraum

von August 2014 bis Januar 2015 wurden 77 RE Prozeduren bei 41 Patienten mit G5 als Vehikel für die Administration von ^{90}Y -Harzmikrosphären durchgeführt. Die 41 Patienten der G5 Gruppe wurden mit 41 Patienten aus unserer Datenbank gematcht, welche 77 RE Prozeduren mit WFI erhalten hatten. Das Matching beinhaltete Geschlecht, Alter, Tumorentität und vorherige anti-angiogene Therapien.

Die Dosisberechnungen basierten auf dem Partitionsmodell, welche das exakte Leber- und Tumolvolumen benutzt und mittels Software berechnet wurde (OncoTREAT, MeVis, Bremen, Germany). Die statistischen Berechnungen (Chi-Quadrat Test mit einem Signifikanzniveau von 0.05) wurden mit der Software SPSS 22.0 für Apple (SPSS, Chicago, IL) durchgeführt.

Die Radioembolisation erfolgte nach dem bereits im Vorfeld beschriebenen, an unserem Klinikum standardmäßig durchgeführten Schema. Anstelle der systematische Coilembolisation während der im Vorfeld durchgeführten $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA Angiographie (zur Detektion aberranter Gefäße bzw. Berechnung des hepato-pulmonalen Shuntvolumens) favorisierten wir eine Platzierung des Katheters mindestens 2 cm distal der A. gastroduodenalis, um eine non-target Embolisation zu verhindern. Falls diese Platzierung nicht möglich war, wurde ein Coilembolisation durchgeführt, auch wenn in der MAA-SPECT/CT keine non-target Verteilung gesehen wurde. Die mit G5 oder WFI applizierten ^{90}Y Harzmikrosphären wurden unter intermittierender flouroskopischer Visualisation abwechselnd mit Kontrastmittel injiziert.

Die periprozedurale Mediaktion erfolgte wie folgt:

		Schema	Start	Behandlungs- dauer
REILD Prophylaxe	Ursodesoxy- cholsäure 250mg	1-0-1	Tag der RE	12 Wochen
	Methylprednisolon 8mg	1-0-0	Bei Entlassung	12 Wochen
Peri-RE Schema	Ibuprofen 600mg	on-demand	während/ nach RE	Angiosuite/ stat. Aufenthalt
	Piritramid 7,5mg	on-demand	während/ nach RE	Angiosuite/ stat. Aufenthalt
	Ciprofloxacin	case-by- case	während RE	Angiosuite
	Pantoprazol	case-by- case	während RE	Angiosuite
	Corticosteroide	case-by- case	während RE	Angiosuite
	Dimenhydrinat 120mg Nikotinsäure 75mg Pyridoxin 30mg	case-by- case	nach RE	Stationärer Aufenthalt
	Metamizol	case-by- case	nach RE	Stationärer Aufenthalt

Tabelle 1: Peri-prozedurale Medikation

Ergebnisse:

Beide Patientengruppen wurden gleichmäßig basierend auf den 5 oben genannten Kriterien, der Tumorlast (definiert als Prozentanteil am Gesamtvolumen der Leber) sowie dem Leber-Lungen-Shunt für die matched-pair Analyse verteilt.

Charakteristika	G5	WFI
	n=41	n=41
Alter, Jahre (median)	66	68
Geschlecht (männl. : weibl.), Nummer	25 : 16	25 : 16
Primärtumor		
Hepatozelluläres- Karzinom	19	19
Intrahepatisches Cholangiokarzinom	5	5
Kolorektales Karzinom	6	6
Neuroendokriner Tumor	6	6
Gastrointestinaler Stromatumor	1	1
Mammakarzinom	1	1
Okuläres Melanom	1	1
Ovarialkarzinom	1	1
Adenokarzinom (undefinierter Ursprung)	1	1
Lungenshunt Fraktion (%), mittlere ± SD	5.9 ± 2.7	5.2 ± 2.3
Anzahl der vorherigen antiangiogenen Therapien	4	4
Tumorbefall der Leber (%)		
mean ± SD	33.5 ± 22.5	29.2 ± 20.4
median	30	28
⁹⁰Y Aktivität (MBq)	kalkulierte/ applizierte	kalkulierte/ applizierte
mittlere	1620/1593	1558/1455
mediane	1633/1537	1600/1502
SD	390/406	369/380

Tabelle 2. Baseline Charakterisika der Patienten und kalkulierte Yttrium-90 (⁹⁰Y) Aktivität bei RE mit G5 und WFI.

Der Bedarf an peri-interventionellen Analgetika war bei den mit G5 durchgeführten Radioembolisationen verglichen mit den RE mit WFI signifikant weniger: 5 von 77

(6.5%) vs. 29 of 77 (37.7%), $p \leq 0.001$. Dies entspricht einer 83%-igen Reduktion bei der Verwendung von G5 (siehe Abbildung 1).

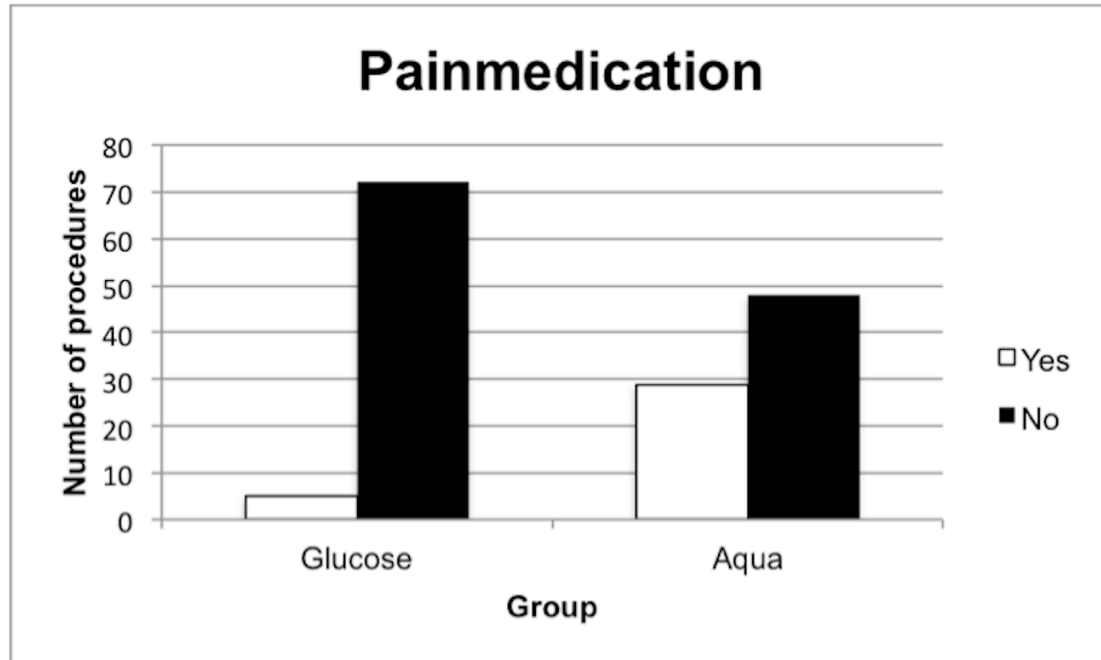


Abbildung 1. On demand Analgetika nach RE mit G5 als Vehikel (n=77 Prozeduren) oder WFI (n=77 Prozeduren).

Insgesamt trat bei 12 von 154 RE Prozeduren (7.8%) eine frühe Stase auf; 4 von 77 (5.2%) bei Prozeduren mit G5 vs. 8 von 77 (10.4%) bei Prozeduren mit WFI (Chi-Quadrat Test $p = 0.229$).

	Total n=154	G5 n=77	WFI n=77	P Wert
frühe Stase	12 (7.8%)	4 (5.2%)	8 (10.4%)	0.229
keine frühe Stase	142 (92.2%)	73 (94.8%)	69 (89.6%)	

Tabelle 3. Häufigkeit von früher Stase während der RE in Prozent an den RE Prozeduren mit G5 (n=77) oder WFI (n=77)

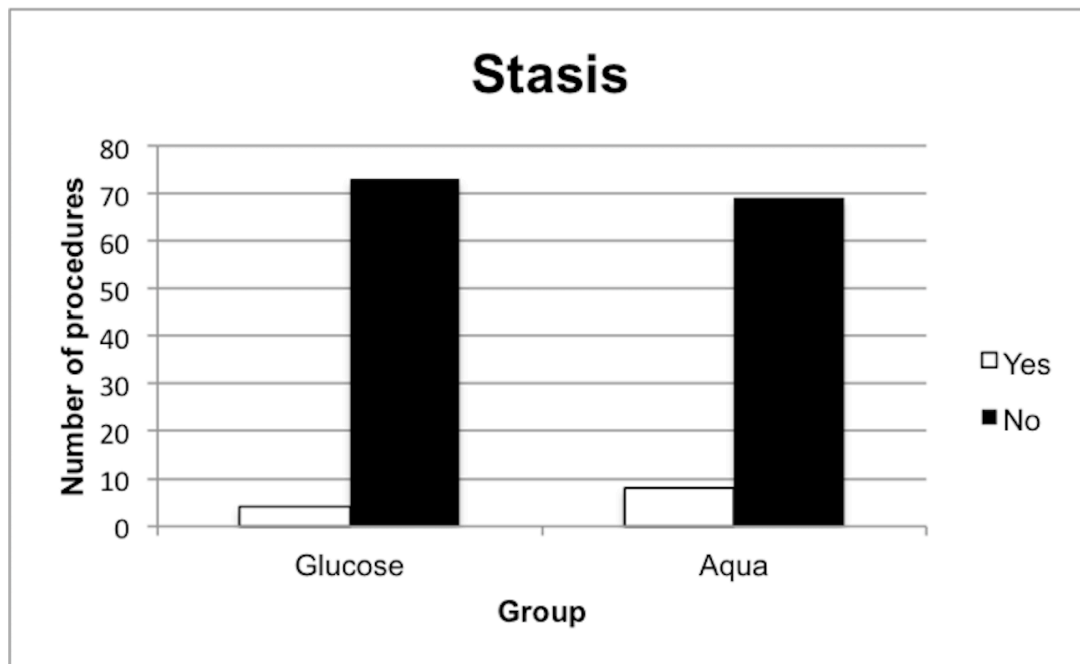


Abbildung 2. Auftreten von früher Stase nach RE mit G5 als Vehikel (n=77 Prozeduren) der WFI (n=77 Prozeduren).

Bei den Patienten, die eine RE mit G5 erhielten, betrug die Dosisreduktion aufgrund des Auftretens von Stase 20.2% (n = 3 Patienten); bei einem vierten Patienten mit Stase war keine Reduktion der Dosis erforderlich. Bei den Patienten aus der WFI Gruppe führte eine frühe Stase zu einer Reduktion der applizierten Dosis bei 6 von 8 Patienten (25.8%). Aufgrund der geringeren Staserate war der Anteil der applizierten von der kalkulierten Dosis in der G5 Gruppe (98.3%) höher als in der WFI Gruppe (93.4%). (siehe Tabelle 2)

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit vorangegangener anti-angiogenetischer Therapie vor RE (n = 4 in jeder Gruppe) konnte kein Zusammenhang bzgl. des Auftretens von Stase gezogen werden (nur 1 Patient mit Stase).

Zusammenfassend konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass eine langsame und pulsatile Injektion der ^{90}Y Harzmikrosphären mit einer niedrigen Staserate assoziiert ist. Der Ersatz von WFI durch G5 reduziert den Bedarf an periprozeduralen Analgetika signifikant. Insgesamt wird aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Studie der Gebrauch von G5 in der klinischen Routine anstelle von WFI als vorteilhaft angesehen.

3.2 Evaluation of visualization using a 50/50 (contrast media/Glucose 5% solution) technique for radioembolization as an alternative to a standard sandwich technique [2]

Einleitung:

Nachdem in der vorherigen Studie gezeigt werden konnte, dass durch den Ersatz von WFI durch G5% als Vehikel der Administration von ^{90}Y Harzmikrosphären der Bedarf an periprozeduralen Analgetika signifikant reduziert werden konnte [35, 36], sollte in dieser weiterführenden Untersuchung die Visualisierung eines 50/50 Gemischs von Kontrastmittel und G5 untersucht werden.

Die bei der RE verwendete Standardtechnik zur Applikation der Mikrosphären ist die sogenannte Sandwich Technik. Diese wird verwendet, um einen Kontakt zwischen den ^{90}Y Harzmikrosphären und dem Kontrastmittel zu vermeiden. Das Injektionsschema erfolgt hierbei nach folgendem Prinzip: Kontrastmittel, gefolgt vom Vehikel (in diesem Fall G5), ^{90}Y Harzmikrosphären, wiederum G5 und erneut Kontrastmittel. Diese Sequenz wird solange wiederholt bis die vollständige Dosis von ^{90}Y Harzmikrosphären appliziert wurde oder eine Stase eingetreten ist. Obwohl bekannt ist, dass der Bildkontrast in der Fluoroskopie während der Administration der Sphären bei der Benutzung von reinem, unverdünntem Kontrastmittel besser ist als

bei einer Mischung, ist es ein gewichtiger Nachteil dieser Methode, dass der Fluss intermittierend nicht überwacht werden kann, da weder die ^{90}Y Harzmikrosphären noch G5 radiopaque sind.

In dieser Studie wurde ein modifiziertes Injektionsschema untersucht, bei dem eine 50/50 Mischung aus Glukose 5% und Kontrastmittel (Imeron 300) verwendet wurde. Das modifizierte Schema erfolgte entsprechend folgender Sequenz: Imeron 300/G5, gefolgt von ^{90}Y Harzmikrosphären (in G5), gefolgt von Imeron 300/G5.

Das Ziel der Studie war es die Qualität der Sichtbarkeit der hepatischen Gefäße während der RE mit ^{90}Y Harzmikrosphären in Korrelation mit der Flussrate unter Verwendung der modifizierten Sandwich Technik zu evaluieren.

Material und Methoden:

Die Entscheidung zur RE wurde nach publizierter Datenlage [34] sowie im Konsens eines multidisziplinären Tumorboard getroffen.

Zwischen Mai 2015 und Januar 2016 wurden 81 RE Prozeduren durchgeführt, bei denen eine modifizierte Sandwich Technik unter Verwendung einer 50/50 Mischung aus G5 und Kontrastmittel (Imeron 300) in einer einzigen Spritze anstelle von G5 als Vehikel für die Administration der ^{90}Y Harzmikrosphären verwendet wurde.

Alle RE wurden an einem Artis Zeego (2. Generation/Software VC21B) und einem Axiom Artis dTA (Software VB25E) C-Arm Angiographie System durchgeführt. Die Fluoroskopie erfolgte mit 7.5 Bildern (frames) pro Sekunde (fps). Eine im Vorhinein durchgeführte Testung beider Angiographieranlagen zeigte keinen signifikanten Unterschied bzgl. der Bildqualität. Hierfür wurde eine Flussanalyse während des Work-ups mit einer Flussanalyse vor der ersten Behandlung ein und desselben Patienten an den beiden Angioanlagen verglichen.

Die Dosisberechnungen basierten auf dem Partitionsmodell, welches das exakte Leber- und Tumervolumen benutzt und mit einer speziellen Software Applikation berechnet wurde (OncoTREAT, MeVis, Bremen, Germany).

Abweichend vom üblichen Schema wurde eine einzelne Spritze, welche die 50/50 Mischung aus Kontrastmittel und G5 beinhaltete, an die B-Line angeschlossen. Für die Injektion des reinen G5 wurde eine weitere, zweite Spritze an die D-Line angeschlossen (siehe Abbildung 1). Die ^{90}Y Harzmikrosphären (in G5 über die D-Line) und die 50/50 G5 und Imeron 300 Mischung (über die B-Line um die Kontaktzeit zwischen den Sphären und dem Kontrastmittel zu minimieren) wurden alternierend unter intermittierender fluoroskopischer Kontrolle injiziert, um einen ausreichenden antegraden Fluss zu sicherzustellen bzw. einen retrograden Fluss und Stase zu verhindern. Hierfür wurde eine langsame und pulsatile Injektionstechnik unter regelmäßiger fluoroskopischer Kontrolle verwendet um einen guten antegrade Fluss sicherzustellen und das Risiko für eine Stase zu verringern [1].

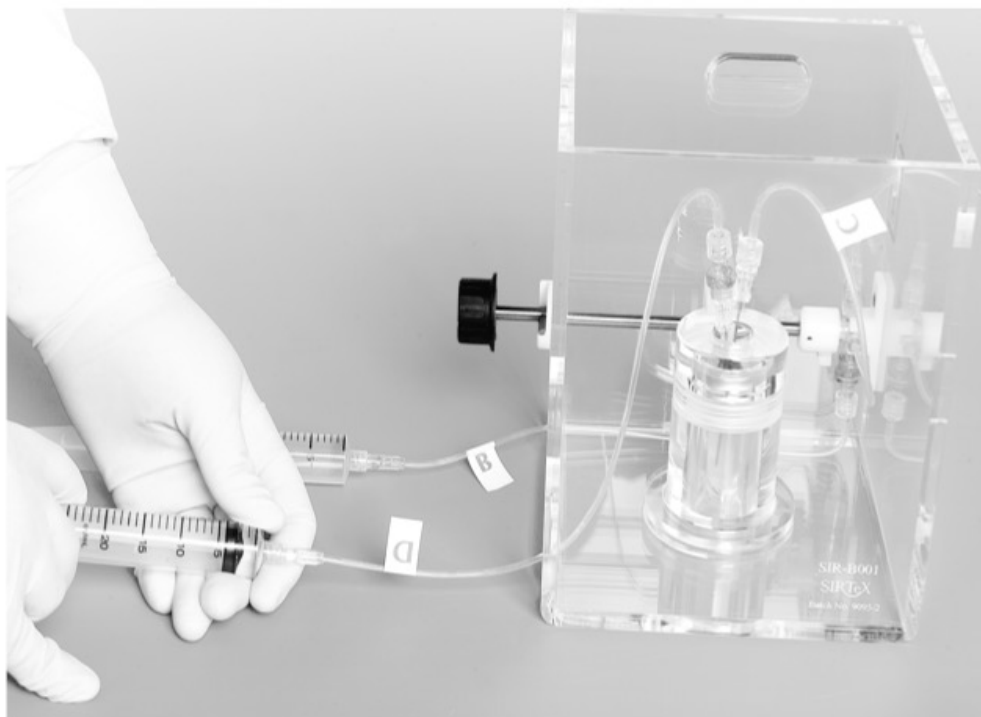


Abbildung 1: Arrangement der Katheter und Spritzen zur Administration der ^{90}Y Harzmikrosphären (D-Line) und der 50/50 Kontrastmittel/G5 Mischung (B-Line) während der Radioembolization

Die ^{90}Y Harzmikrosphären wurden abhängig von der Verteilung des Tumors in der Leber lobär oder sequentiell lobär (in einem Intervall von 4-6 Wochen zwischen den Prozeduren) appliziert [37]. In allen Fällen wurde die linke, rechte und ggf. Segment IV Leberarterie separat mit dem Katheter sondiert und therapiert, um die Sicherheit zu verbessern. Es wurde keine RE von der Arteria hepatica communis oder propria durchgeführt.

Die Visualisierung und Flussrate wurde zu 2 definierten Zeitpunkten evaluiert:

- vor Beginn der ersten Injektion der ^{90}Y Harzmikrosphären
- kurz vor der letzten Injektion der ^{90}Y Harzmikrosphären

Die Qualität der Visualisierung und Flussrate wurde von 1 = sehr gut bis 5 = nicht sichtbar/kein antegrader Fluss im Konsens zwischen dem interventionellen Radiologen und dem Nuklearmediziner graduiert.

Flussrate		Visualisierung	
0	Nicht auswertbar / technische Schwierigkeiten	0	Nicht auswertbar / technische Schwierigkeiten
1	Sehr gut	1	Sehr gut
2	gut	2	gut
3	mäßig	3	mäßig
4	schlecht	4	schlecht
5	Kein antegrader Fluss	5	Nicht sichtbar

Tabelle 1: Definition und Graduierung der Flussrate und Visualisierung

Im Follow up wurde ein SPECT oder SPECT/CT Scan innerhalb von 24h nach der RE durchgeführt, um eine regelrechte Verteilung der ^{90}Y Harzmikrosphären zu evaluieren. Blutwerte (Gerinnung, Leberfunktion) wurden ebenso wie eine körperliche Untersuchung vor der ersten RE (Baseline), an Tag 1, 2 und 3 sowie 4 Wochen bzw. 3 Monate nach RE abgenommen bzw. durchgeführt. Die Art und Schwere der Veränderungen der Leberfunktion wurde ebenso wie alle sonstigen klinisch relevanten Zwischenfälle dokumentiert und gemäß dem National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Adverse Events version 3.0 (CTC v3) graduiert.

Die Assoziation der prognostischen Variablen der Visualisation und Flussscores (sowie deren Veränderung) wurde für kategoriale Variablen mittels Chi-Quadrat Test, für kontinuierliche Variablen mittels Varianzanalyse durchgeführt. Es wurde ein univariates logistisches Regressionsmodell zur Verbesserung der Visualisation (und Verschlechterung des Fluss) durch prognostische Variablen verwendet und die hierbei statistisch signifikanten Variablen für ein multivariates logistisches Regressionsmodell herangezogen. Lineare Regressionsmodelle wurden gebildet um die prognostischen Variablen zu evaluieren, welche mit der Visualisierung und Flussscores assoziiert sind. Der Zusammenhang zwischen dem Visualisierungsscore vor der ersten und letzten Injektion wurde mittels McNemar Rest getestet. Eine SAS Software (SAS Institute Inc, Cary, N.C.) wurde zur statistischen Auswertung verwendet und ein p-Wert von 0.05 als statistisch signifikant angesehen.

Ergebnisse:

In die Studie wurden 81 Patienten mit einem mittleren Alter von 61.9 Jahren eingeschlossen. Die mittlere kalkulierte Dosis betrug 750mBq (300-2100mBq), die mittlere applizierte Dosis 750mBq (300-1875mBq). Die mittlere Administrationsdauer betrug 13.6 ± 5.6 min (siehe Tabelle 1). Die Anteile der einzelnen Patienten in den

verschiedenen Fluss- und Visualisationskategorien werden in Tabelle 3 dargestellt. Eine Stase wurde bei 5/81 Patienten beobachtet. Die Visualisation wurde bei einem der Patienten als mäßig, bei den anderen als gut oder sehr gut klassifiziert.

Patienten (n)	n = 81
mittleres Alter, Jahre (SD)	61.9 (11.5)
Geschlecht, n (%)	
männlich	49 (60.5)
weiblich	32 (39.5)
mittlere BMI, kg/m² (SD)	25.4 (4.7)
Primärtumor, n (%)	
Neuroendokriner Tumor	21 (25.9)
Kolorektaler Tumor	17 (21.0)
Hepatozelluläreskarzinom	15 (18.5)
Okuläres Melanom	9 (11.1)
Ovarialkarzinom	6 (7.4)
Mammakarzinom	4 (4.9)
Cholangiozelluläres Karzinom	3 (3.7)
Gastrointestinaler Stromatumor	2 (2.5)
Medulläres Schilddrüsenkarzinom	2 (2.5)
Melanom (NOS)	1 (1.2)
Rektum Karzinom	1 (1.2)
mittlere Tumorlast, % (SD)	28.4 (24.2)
Risikogefäße, n[†] (%)	
A. gastroduodenalis	10 (12.3)
A. cystica	8 (9.9)
A. cystica und A. gastroduodenalis	5 (6.2)
A. gastrica dextra	1 (1.2)
A. gastrica sinistra	1 (1.2)
Coiling, n (%)	
ja	13 (16.0)
nein	68 (84.0)

Leber-Lungen shunt (%)

mittlere (SD)	5.4 (2.3)
<10%, n (%)	79 (97.5)
≥10%, n (%)	2 (2.4)

[†] Anzahl der Patienten; NOS, not otherwise specified

Tabelle 2. Baseline Charakteristika der Patienten sowie der Erkrankung

Grad	Vor der ersten Injektion*		Vor der letzten Injektion*	
	Fluss [†]	Visualisation [‡]	Fluss [†]	Visualisation [‡]
1	27	10	26	17
2	30	20	28	21
3	21	17	18	19
4	3	25	6	23
5	0	9	3	1

* ⁹⁰Y Harzmikrosphären

[†]Flussscores von 1 = sehr gut bis 5 = kein antegrader Fluss

[‡]Visualisierungsscore von 1 = sehr gut bis 5 = nicht sichtbar

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung in den einzelnen Fluss- und Visualisationskategorien

Der Visualisationsscore (entsprechend einer schlechteren Visualisation) war vor der ersten Injektion bei Männern höher als bei Frauen ($p=0.007$), bei einem höheren BMI höher als bei niedrigerem ($p=0.001$) und bei fehlender intraprozeduraler Medikation höher ($p=0.006$). Eine schlechte Visualisation vor der letzten Injektion war assoziiert mit einem hohen BMI ($p=0.017$), einer höheren Dosis während der RE ($p=0.034$), einem prozentual größeren Lungenshunt ($p=0.014$), fehlender intraprozeduraler Medikation ($p=0.031$), fehlender Stase ($p=0.009$) und einer verbesserten Flussrate ($p=0.013$).

Eine schlechte Flussrate (entsprechend einem höheren Score der Flussrate) vor der ersten Injektion war assoziiert mit dem weiblichen Geschlecht ($p=0.015$), dem Auftreten von Stase ($p<0.001$) und keinem Tumor in der rechten Leber ($p=0.031$);

dieselben Faktoren waren mit einer schlechten Flussrate vor der letzten Injektion assoziiert ($p=0.026$, $p<0.001$ und $p=0.019$).

Es fand sich eine inverse Beziehung zwischen Flussrate und Qualität der Visualisation (Korrelationskoeffizient $r=-0.50$ [$p=0.001$] vor der ersten Injektion von ^{90}Y Harzmikrosphären; $r=-0.51$ [$p=0.001$] vor der letzten ^{90}Y Harzmikrosphären Injektion). Änderungen der Visualisierung und des Flussscores zwischen der ersten Injektion und der letzten Injektion von ^{90}Y Harzmikrosphären waren gering, die Flussgeschwindigkeit verschlechterte sich jedoch leicht (Tabelle 3, Assoziation zwischen 2 Zeitpunkten des Visualisationsscore und des Flussscores $p<0.001$ und $p=0.156$,). Eine univariate Regressionsanalyse zeigte, dass eine Verschlechterung des Fluss- Scores von dem Zeitpunkt vor der ersten bis zum Zeitpunkt vor der letzten Injektion nicht nur mit einer Verbesserung des Visualisationsscores assoziiert war, sondern auch mit dem Auftreten von Stase, dem Coiling und nicht rechts lokalisierten Tumoren. Keine der anderen erhobenen Variablen hatte einen signifikanten Zusammenhang mit den Änderungen des Flusses. Eine Multivarianzanalyse dieser Faktoren bestätigte den signifikanten Einfluss auf die Änderungen des Flussscores: Verbesserung des Visualisationsscores (odds ratio [OR] 0.13, 95% CI 0.02 – 0.83; $p=0.03$), das Auftreten von Stase (OR 0.01, 95% CI <0.01 – 0.20; $p=0.002$), die Durchführung von Coiling (OR 0.01, 95% CI <0.01 – 0.25; $p=0.004$) sowie nicht rechts lokalisieren Tumoren (OR 0.04, 95% CI <0.01 – 0.65; $p=0.023$).

Die Verbesserung der Visualisation von der ersten Infusion bis Zeitpunkt vor der letzten Infusion war nicht signifikant besser ($p=0.077$) bei NET (12/21 57.1%) versus nicht-NET (21/60 35.0%); dies wurde in einem univariaten logistischen Modell bestätigt ($p=0.080$).

Eine schlechte Visualisation vor der letzten Infusion ($p=0.071$) ist tendenziell mit Tumoren der rechten Seite assoziiert (z.B. hatten 17/39 (44%) der Tumoren der

rechten Seite einen Score von 4 oder 5 versus 7/42 (17%) der nicht rechtsseitig lokalisierten Tumoren). Die Ergebnisse multipler Regressionsmodelle unterstützen die Ergebnisse der univariaten Analyse in Hinblick auf die Tumorseite (rechts vs. nicht rechts). Die Verschlechterung des Flusses von der ersten Infusion zur finalen Infusion bei nicht rechtsseitig lokalisierten Tumoren (10/42 24%) versus rechtsseitig lokalisierten Tumoren (3/42 7%) war statistisch signifikant ($p=0.05$), und wurde mittels univariatem logistischen Modell bestätigt ($p=0.06$).

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Visualisation zwischen den beiden Angioanlagen im Pre-Assessment der 10 Patienten. Es war nicht möglich, visuell zwischen den heißen Phasen (^{90}Y -Harzmikrosphären in G5) und den kalten Phasen (50/50 G5-Kontrastmittelmischung) zu unterscheiden.

Es fanden sich keine Grad 3 Toxizitäten bzw. höhere Toxizitäten (CTCAE) in dem untersuchten Patientenkollektiv; ebenso trat keine REILD im 3 Monats-Follow-up auf. Bilirubin im Serum zeigte einen Anstieg von der Baseline bis zum Tag der Entlassung nach RE und war weiterhin im 1 Monats-Follow-up erhöht. Der mittlere Thrombozytenwert fiel vom Zeitpunkt der Baseline bis zur Entlassung, erholte sich aber in der 1 Monatskontrolle ohne hierbei jedoch bereits wieder den Wert zum Zeitpunkt der Baseline zu erreichen.

Parameter	mittlere (SD)		
	Baseline [†]	Entlassung	1 Monat [‡]
Bilirubin, mg/dL	0.67 (0.31)	0.83 (0.54)	0.82 (0.66)
Cholinesterase, U/mL	5.57 (1.90)	4.99 (1,70)	5.52 (1.92)
Serum Albumin, g/dL	3.9 (0.5)	3.5 (0.6)	3.8 (0.6)
Thrombozyten, $\times 10^9/\text{L}$	206 (79)	171 (76)	187 (78)

[†]Prä-RE

[‡]4–6 Wochen nach RE

Tabelle 4: Laborwerte

Zusammenfassung:

Eine 50/50 Mischung von Kontrastmittel und G5 zur Administration der ^{90}Y -Harzmikrosphären mit einer modifizierten Sandwich Technik gestattet eine gute Visualisation der Lebergefäße und korreliert invers mit der Flussrate sowie dem BMI. Folglich stellt diese neue, modifizierte Technik eine gute Alternative zur standardmäßig verwendeten Sandwich Technik dar. Die Visualisation kann zudem durch eine langsame und pulsatile Injektionstechnik unter fluoroskopischer Kontrolle zur Kontrolle der Flussrate optimiert werden.

3.3 Safety of radioembolization with ^{90}Y trium resin microspheres depending on coiling or no-coiling of aberrant/high-risk vessels [3]

Einleitung:

In der Literatur wird von schweren Komplikationen berichtet, welche in Zusammenhang mit intraarteriellen Behandlungen bzw. der RE stehen, insbesondere in der Gastroduodenalregion. Viele dieser Komplikationen resultieren aus einer unbeabsichtigten extra-hepatischen Verteilung der ^{90}Y Partikel (non-target Embolisation) über Arterien, die ihren Ursprung direkt aus bzw. nahe den Leberarterienästen haben. Aus diesem Grund ist es nötig, die individuelle Anatomie jedes Patienten inklusive häufiger Varianten, wie einen Truncus hepato mesentericus zu identifizieren. Ebenso ist es obligat Hochrisikogefäße, wie die A. gastroduodenalis, die A. gastrica dextra und sinistra, die A. cystica, A. ösophagealis inferior, A. falciforme und supraduodenale Arterien zu detektieren [38-40]. Die Gründe einer aberranten Applikation liegen meist in Kollateralen, die aus Leberarterien distal oder nahe der Therapieposition entspringen und mit extrahepatischen Gefäßen kommunizieren. Die via non-target Embolisation

applizierte Strahlung führt ebenso wie der verminderte Blutfluss zu Ischämien und Inflammation, was wiederum zu Ulzerationen oder sogar Perforationen des Magens oder Duodenums, Cholezystitis oder Pankreatitis führen kann [41, 42]. Aus diesem Grund wird bis zum jetzigen Zeitpunkt empfohlen potentiell aberrante Gefäße wie die A. gastroduodenalis durch Coilembolisation zu schützen, auch dann wenn sie proximal der Therapieposition gelegen sind.

Trotzdem führen einige erfahrene Zentren mittlerweile eine RE ohne aggressive vorhergehende Coilokklusion der Hochrisikogefäße durch, wenn sie die Therapieposition im Hinblick auf einen potentiellen retrograden Fluss als sicher erachten. Bisher gab es keine gesicherten Daten dazu, ob eine zurückhaltende Verwendung der Coilokklusion einen Effekt auf das Auftreten früher oder später Toxizitäten nach RE hat.

Wir verglichen retrospektiv Patienten, die eine RE mit Coilokklusion bekommen hatten mit Patienten, bei denen eine RE ohne vorhergehende Coilokklusion durchgeführt wurde. Der Fokus lag hier auf dem Auftreten früher und später Toxizitäten gemäß den Kriterien des National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v3.0).

Material und Methoden:

566 RE, welche zwischen Januar 2009 und Dezember 2012 durchgeführt wurden, wurden retrospektiv analysiert. Hierbei wurden 240 RE Prozeduren mit und 326 RE Prozeduren ohne Coiling mit Fokus auf das Auftreten von frühen und späten Toxizitäten untersucht. Frühe (innerhalb der ersten Woche) und späte (bis zu 6 Monate nach RE) Toxizitäten wurden retrospektiv entsprechend der National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v3.0) kategorisiert. Das routinemäßige Follow-up in unserer Klinik wurde 1-3 Tage sowie

nach 1, 6, 12 und 24 Wochen nach der RE erhoben. Das Follow-up beinhaltete eine Kontaktierung der überweisenden Ärzte bzw. Hausärzte bezüglich dem Auftreten potentieller Komplikationen. Entsprechend der CTCAE galten Toxizitäten ≥ 3 als klinisch relevant.

Einschlusskriterien zur RE waren:

- 1 Nicht resezierbare primäre oder sekundäre Lebertumore
- 2 Fehlen einer signifikanten extrahepatischen Erkrankung (EHD)
- 3 Fehlendes Ansprechen auf andere Arten medizinischer, operativer oder lokal ablativer Verfahren
- 4 Biochemisch und hämatologisch bestätigte ausreichende Leberfunktion sowie arteriovenöser Lungenshunt $\leq 20\%$
- 5 Mündliche sowie schriftliche Zustimmung der Patienten

Die Dosimetrie erfolgte anhand der präzisen Dosiskalkulation mittels Partitionsmodell. Das Lebervolumen sowie das Tumervolumen wurden mit Hilfe einer speziellen Software berechnet (OncoTREAT, MeVis, Bremen, Germany).

Die Arteriographie wurde über einen transfemorale Zugang durchgeführt. Angiographisch okkulte afferente extrahepatische Arterien sowie die Höhe des hepatopulmonalen Shunts wurden mit Injektion von ca. 100 MBq ^{99m}Tc macroaggregiertem Albumin (^{99m}Tc -MAA) in die linke, rechte bzw. - falls vorhanden - Segment IV Arterie ermittelt. Dies erfolgte entsprechend der für die Therapie geplanten Katheterposition. In unserem Institut erfolgt keine routinemäßige Coilokklusion während der ^{99m}Tc -Angiographie, da sich nach unserer Erfahrung öfters Kollateralen nach 1 – 2 Wochen bis zum Zeitpunkt der geplanten RE entwickeln. Auf die ^{99m}Tc -Angiographie folgt eine Szintigraphie der Leber und

Lunge, um den Leber-Lungen-Shunt zu berechnen sowie eine Single Photonenemission CT (SPECT) oder SPECT/CT, um die Verteilung der Partikel zu evaluieren. Im Falle einer non-target Embolisation wird versucht diese Gefäße im Angiogramm zu identifizieren. Falls keine für die non-target Embolisation verantwortlichen Gefäße identifiziert werden konnten, wurde vor dem Eingriff ein Dyna-CT zur Identifikation der aberranten Gefäße durchgeführt.

Wenn das Risiko einer extrahepatischen Verteilung der Mikrosphären gegeben war und der Katheter nicht distal des Gefäßursprungs mit ausreichendem Sicherheitsabstand positioniert werden konnte, wurde eine Okklusion der Gefäße mittels Mikrocoilembolisation durchgeführt ("Coilgruppe"); dies erfolgte auch dann, wenn im SPECT/CT keine non-target Embolisation gesehen wurde. Bei den Patienten, bei denen eine sichere Platzierung des Katheters distal der Ursprungs des letzten sichtbaren extrahepatischen Ast möglich war und das SPECT/CT keine non-target Embolisation zeigte, wurde die RE ohne vorherige Coilokklusion durchgeführt ("non-Coilinggruppe"). Diese Entscheidung wurde durch den interventionellen Radiologen getroffen und war abhängig von Faktoren wie Abstand der Katheterspitze von der extrahepatischen Arterie sowie der Anwesenheit von potentiellen "Sicherheitsgefäßen".

Die Durchführung der RE sowie das weitere Work-up erfolgte entsprechen dem im Vorfeld ausführlich beschriebenen Standardschema.

Prä- und posttherapeutische Labortests beinhalteten die Abschätzung der Leberfunktion, Tumormarker und Gerinnungswerte an Tag 1-3 sowie 1, 6, 12 und 24 Wochen nach der RE. Zudem wurden Daten bzgl. des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen und Komplikationen gesammelt; diese Daten wurden entsprechend der CTCAE (version 3.0) klassifiziert und entsprechend dem Auftreten von frühen (innerhalb der ersten Woche) und späten Komplikationen (bis 6 Monate nach RE)

analysiert. Als klinisch relevant wurden Toxizitäten ≥ 3 erachtet. Frühe Toxizitäten beinhalteten das Auftreten von Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Fieber. Späte Toxizitäten bestanden in Gastritis, Pankreatitis, Cholezystitis, Lungenfibrose, Hautnekrose und REILD. Die quantitativen Daten wurden mit den Baseline-Ergebnissen verglichen.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels chi-quadrat Test mit einem Signifikanzniveau von $P \leq 0.05$ unter Verwendung von SPSS 20 für MAC (SPSS, Chicago, IL).

Ergebnisse:

Insgesamt traten frühe Toxizitäten (Grad 0-3; Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Fieber) bei 258 von 566 RE auf (45.58%). Klinisch relevante Toxizitäten (\geq Grad 3) fanden sich bei 45 von 566 RE (7.95%, 11 Patienten mit Übelkeit, 2 mit Erbrechen und 32 mit Bauchschmerzen). Es traten keine Grad 4 oder 5 Toxizitäten auf.

Es traten signifikant weniger „alle“ (Grad 1-3) frühe Komplikationen ($P < 0,0001$ /Contingency coeff. = 0,241) und signifikant weniger „klinisch relevante“ (\geq Grad 3) Komplikationen in der non-coiling Gruppe auf ($P < 0,0003$ /Contingency coeff. = 0,149).

<hr/>		
Frühe Toxizitäten (alle)	ja	nein
Coiling	144 (60%)	96 (40%)
No Coiling	114 (35%)	212 (65%)
<hr/>		

Tabelle 1: Signifikant weniger „alle“ (Grade 1-3) frühe Komplikationen in der non-coiling versus coiling Gruppe ($P < 0,0001$ /Contingency Koeffizient. = 0,241)

Frühe Toxizitäten (klin. relevant)	ja	nein
Coiling	31(13%)	209 (87%)
No Coiling	14 (4%)	312 (96%)

Tabelle 2: Signifikant weniger „klinisch relevante“ (\geq Grade3) frühe Komplikationen in der no-coiling versus coiling Gruppe ($P < 0,0003$ /Contingency Koeffizient. = 0,149)

Bei der Auswertung der Daten im Hinblick auf das Auftreten von späten Komplikationen (Grad 0-3; Gastritis, Pankreatitis, Cholezystitis, Lungenfibrose und Hautnekrose) fanden sich „alle“ Toxizitäten bei 34 von 566 Patienten (6%). Klinisch relevante Toxizitäten wurden nur in 1.06% (6 von 566 RE; 4 Patienten mit Gastritis und 2 Patienten mit Cholezystitis) beobachtet. Korrelierend mit den frühen Toxizitäten fanden sich auch bei den späten Toxizitäten keine Grad 4 oder 5 Toxizitäten (siehe Tabelle 3).

Vergleicht man die Coiling und die non-Coiling Gruppe, konnten keine signifikanten Unterschiede für das Auftreten von „allen“ ($P = 0,2698$ /Contingency Koeffizient. = 0,046) oder „klinisch relevanten“ ($P = 0,9707$ /Contingency Koeffizient. = 0,002) Toxizitäten gefunden werden (siehe Tabelle 4). In allen RE trat keine REILD auf.

Späte Toxizitäten (alle)	ja	nein
Coiling	18 (8%)	222 (92%)
No-coiling	16 (5%)	310 (95%)

Tabelle 3: Kein signifikanter Unterschied bei „allen“ ($P = 0.2698$ /Contingency Koeffizient = 0.046) späten Komplikationen.

Späte Toxizitäten (klin. relevant)	ja	nein
Coiling	3 (1%)	237 (99%)
No-coiling	3 (1%)	323 (99%)

Tabelle 4: Kein signifikanter Unterschied bei “klinisch relevanten” ($P = 0.9707$ /Contingency Koeffizient = 0.002) späten Toxizitäten.

Da die Durchführung einer RE ohne vorheriges Coiling eine mögliche und auch sichere Behandlungsalternative für erfahrene Zentren darstellt, empfehlen wir aufgrund unserer Ergebnisse folgendes schrittweises Vorgehen.

Eine RE ohne vorheriges Coiling (keine aberranten Gefäße distal der Behandlungsposition) kann dann durchgeführt werden, wenn eine Katheterposition gewählt werden kann, bei der ein Sicherheitsgefäß zwischen der Katheterspitze und dem letzten Ast zu einer extrahepatischen Arterie besteht. (Abbildung 1).

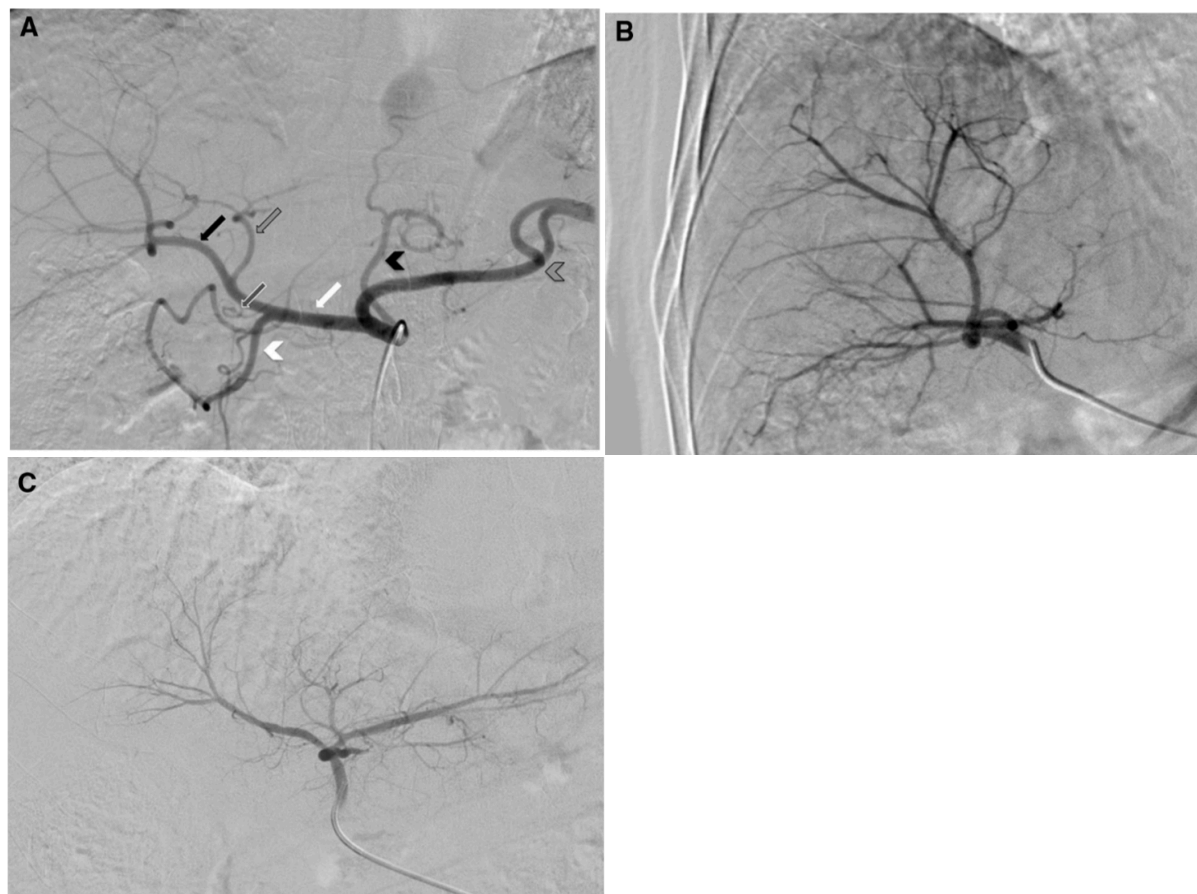
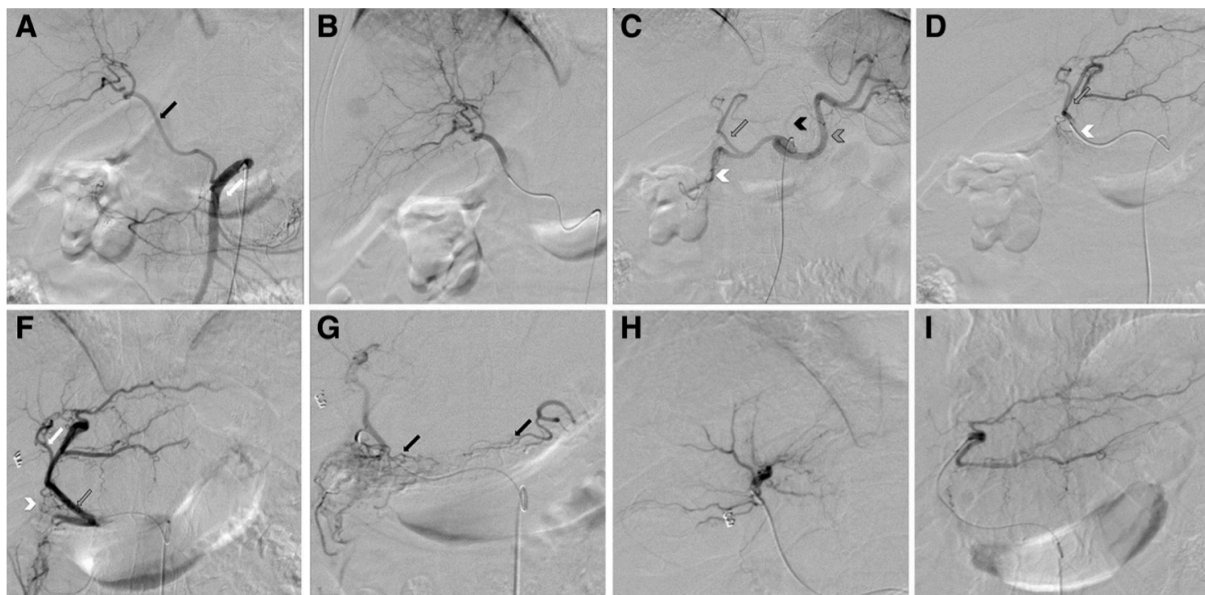


Abb.:1 Eine Therapieposition in der rechten bzw. linken A. hepica; keine aberranten Gefäße sichtbar. Bei Auftreten von Stase während der Therapie hat man ein Sicherheitsgefäß. Die A. hepatica sinistra bei der Therapie der rechten Leberarterie und umgekehrt. **A** Truncus coelicaus: A. hepatica communis (weißer Pfeil), A. hepatica sinistra (grauer Pfeil), A. hepatica dextra (schwarzer Pfeil), A. gastroduodenalis (weiße Pfeilspitze), A. gastrica sinistra (schwarze Pfeilspitze), A. splenica graue Pfeilspitze), A. gastrica dextra (dunkel grauer Pfeil), **B** A. hepatica dextra, **C** A. Hepatica sinistra

Weiterhin kann auf Coiling verzichtet werden, wenn die Katheterposition einen ausreichenden Abstand zur ersten proximalen extrahepatischen Arterie hat, auch wenn es dabei kein Sicherheitsgefäß gibt.

Eine RE ohne Sicherheitsgefäß oder bei einem Abstand $< 2\text{cm}$ wird nur für sehr erfahrene Zentren empfohlen und auch nur in Kombination mit einem adäquaten präinterventionell nachgewiesenem Fluss (siehe Abbildung 2).



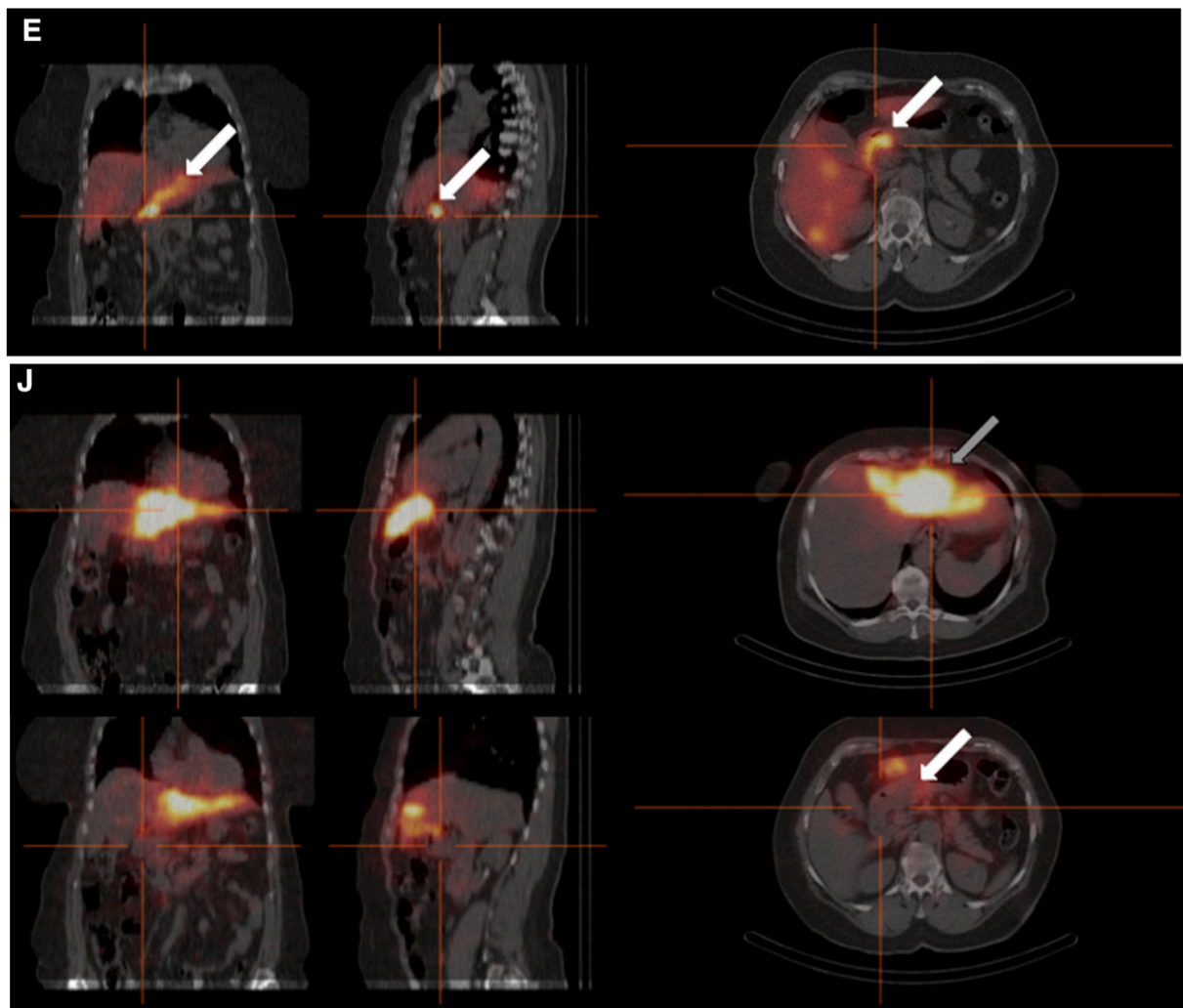


Abb.2:

A Truncus hepatomesentericus: A. mesenterica (weißer Pfeil). A. hepatica dextra (schwarzer Pfeil); **B** A. hepatica dextra (genaue Position der RE) **C** Truncus coeliacus: A. hepatica sinistra (grauer Pfeil); A. gastroduodenalis (weiße Pfeilspitze); A. gastrica sinistra (schwarze Pfeilspitze); A. splenica (graue Pfeilspitze), **D** A. hepatica sinistra (grauer Pfeil), übersehene aberrante Gefäße (weiße Pfeilspitze), **E** Späterer [^{99}Tc] MAA-Scan: extrahepatischer Uptake im Doudenum (weißer Pfeil), **F** Angiographie des linken Leberlappens vor RE: A. hepatica sinistra (grauer Pfeil); aberrante Gefäße (weiße Pfeilspitze); mittlere A. hepatica aus der linken Leberarterie (weißer Pfeil), **G** superselektive Illustration der aberranten Gefäße (duodenale Arcade/schwarze Pfeile). Es wurde kein Coiling durchgeführt, sondern eine weiter

peripher gelegene Position in der mittleren (H) und linken Leberarterie gewählt (I). Sehr langsame Applikation der Sphären! H Mittlere Leberarterie, I A. hepatica sinistra, J Post-Therapie SPECT/ CT des linken Leberlappens: Kein Enhancement im Duodenum (weißer Pfeil) und adäquates Enhancement in dem Lebertumor (grauer Pfeil)

Falls wegen anatomischer Varianten die Möglichkeit der non-target Embolisation besteht oder wenn distal der Katheterspitze aberrante Gefäße existieren, ist es notwendig diese Gefäße vor der RE zu coilen oder eine Therapieposition zu wählen, die weiter distal lokalisiert ist.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die RE mit ⁹⁰Yttrium-Harzmikrosphären eine sichere Behandlungsoption darstellt. Klinisch relevante späte Toxizitäten treten nur in 7.95% der Therapien auf. Wir konnten signifikant weniger "alle" (Grad 1-3) und "klinisch relevante" (≥ Grad 3) frühe Toxizitäten in der non-coiling Gruppe beobachten. Im Hinblick auf das Auftreten von späten Komplikationen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppe gefunden werden. Dennoch ist ein strenges angiographisches Work-up mit Identifikation aller potentieller Risikogefäße vor Beginn der RE unverzichtbar. Falls eine Positionierung der Katheterspitze distal des Ursprungs von aberanten Gefäßen nicht möglich ist oder Zweifel hierbei bestehen, ist eine Coilokklusion des Gefäßes hilfreich und wichtig.

4 Zielsetzung II: Outcome nach Radioembolisation mit Fokus auf das Überleben bei chemorefraktärem, leberdominant metastasiertem Kolonkarzinom sowie Prädiktion von Überleben mittels prätherapeutischer Faktoren bei verschiedenen Tumorentitäten

4.1 Einleitung

Im Vergleich zur konventionellen (Chemo-) Embolisation (z.B. TACE) von Lebertumoren folgt die Radioembolisation grundlegend anderen Prinzipien. Eine TACE kann nur dann effektiv sein, wenn die tumorversorgenden Gefäße ausreichend intensiv mit dem Chemotherapeutikum gefüllt sowie wenn möglich vollständig embolisiert werden. Nur unter diesen Voraussetzungen wird ein statisch-ischämisches Tumormikromilieu geschaffen, das die maximale chemotherapeutische Exposition gewährleistet und letztendlich die Tumore in eine ischämische Nekrose überführen kann. Im Gegensatz dazu ist für eine erfolgreiche RE eine optimale Perfusion nötig, um eine ausreichend gute Sauerstoffversorgung der Tumorzellen ebenso wie die Generierung von freien Radikalen aus Wassermolekülen in der unmittelbaren Nähe der DNA der Tumorzellen zu gewährleisten. In diesem Fall kommt die optimale Strahlenwirkung zustande, die zu ausreichend vielen DNA-Doppelstrangbrüchen und schließlich zur Überführung der Tumorzellen in die Apoptose führen kann [43].

Die RE ist eine interdisziplinäre Therapie, welche die Zusammenarbeit von verschiedenen onkologischen Disziplinen voraussetzt. Während bei der Durchführung der interventionelle Radiologe und der Nuklearmediziner beteiligt sind, ist darüber hinaus eine Zusammenarbeit mit Onkologen, Hepatologen, Viszeralchirurgen sowie Radioonkologen in der Indikationsprüfung erforderlich. Ideale Rahmenbedingungen hierfür bieten Tumorboards, in denen die Vorstellung sowie

Diskussion des Falles jedes Patienten erfolgt.

4.2 Hintergrund

4.2.1 Radioembolisation: Indikation und Kontraindikation

Die prinzipielle Intention der RE besteht in [34]

- der lokalen intrahepatischen Tumorkontrolle mit dem Ziel der Symptomkontrolle sowie Verlängerung des Überlebens [44]
- dem Downstaging von Lebertumoren zur Ermöglichung einer Resektion oder beim HCC einer Lebertransplantation (außer in Deutschland) [45, 46]
- Bridging beim HCC bis zum erhofften Zeitpunkt einer Lebertransplantation [47]
- der Induktion der Hypertrophie des kontralateralen Leberlappens zur Vorbereitung der Resektion [48]
- der Radiosegmentektomie bei isoliertem Tumorbefall (Segment oder Leberlappen) [49]

Die RE als palliative Therapie ist für Patienten mit malignen Lebertumoren eines von mehreren Behandlungsverfahren, die gültigen Therapieleitlinien entsprechend eingesetzt werden [50]. Die Indikationsstellung sollte daher wie bereits erwähnt in einem interdisziplinären Tumorboard erfolgen, welches der Breite des therapeutischen Spektrums Rechnung trägt. Die am besten gesicherten Daten zur Wirksamkeit der RE liegen für primäre Lebertumoren beim HCC [5] sowie cholangiozellulären Karzinom (CCC) [51] und bei sekundären Lebertumoren wie Metastasen des kolorektalen Karzinoms (CRC) [4], des Mammakarzinoms (MBC) [36] sowie neuroendokriner Tumoren (NET) [52] vor. Die intrahepatischen Tumormanifestationen sollten prognostisch führend sein und die Patienten sollten

eine Lebenserwartung von >3 Monaten haben. Der Allgemeinzustand (AZ) des mit RE zu therapierenden Patienten sollte einem ECOG Score von 0-2 entsprechen [53]. Da bei der RE nicht nur tumorbefallenes Lebergewebe direkt durch die aufgenommenen Harz-Mikrosphären sondern auch indirekt der Grenzflächenbereich zwischen Tumor und Leber mit bestrahlt wird, muss eine ausreichende funktionelle Reserve der Leber vorhanden sein um Verluste funktioneller Lebereinheiten zu kompensieren und nach der Therapie eine adäquate Leberfunktion zu gewährleisten. Bei Patienten mit höhergradigen Störungen der Leberfunktion und/oder einer sehr hohen hepatischen Tumorlast, insbesondere bei disseminierten Tumoren, besteht ein höheres Risiko für ein therapieinduziertes Leberversagen.

Im Idealfall ist die Metastasierung bei Patienten, die eine RE bekommen sollen, auf die Leber beschränkt. Bei Vorliegen einer extrahepatischen Metastasierung sollte diese zumindest nicht prognosebestimmend sein; d.h. die extrahepatische Tumorlast (EHD) sollte mittels Chemotherapie kontrolliert bzw. konstant, im günstigsten Fall sogar regredient sein, während die hepatischen Metastasen einen nachweisbaren Progress aufweisen, also Chemotherapie-refraktär sind [5]. Hierfür ist beispielsweise das hepatisch metastasierte Mammakarzinom aufzuführen [54], bei dem die Indikation für eine Therapie mittels RE immer häufiger gestellt wird. Bei den betroffenen Patientinnen werden häufig neben den Lebermetastasen auch ossäre Metastasen gefunden, welche aber unter der Standardtherapie mit Bisphosphonaten sowie Hormonen oft lokal kontrolliert werden können und daher nicht prognosebestimmend sind. Eine solche Konstellation gilt daher nicht als Kontraindikation gegen eine RE.

Indikationen sind:

- Primäre und sekundäre Lebertumore, die entweder technisch oder funktionell nicht resektabel sind (HCC, Metastasen des CRC mit Mandat des Tumorboards, Metastasen anderer Tumorentitäten als Intention-to-treat-Ansatz) [5]
- Tumore oder Metastasen, welche mit lokal ablativen Therapien (z.B. RFA, MWA, LITT) nicht erfolgsversprechend behandelbar sind [55]
- Patienten mit HCC, bei denen eine TACE nicht eingesetzt werden kann (nach Einzelfallprüfung) [56]
- Patienten mit HCC, die nicht für eine Lebertransplantation gelistet werden können
- Patienten ohne klinisch relevante extrahepatische Metastasierung
- Patienten mit einer Lebenserwartung > 3 Monate
- Patienten mit ausreichend gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index 70% bzw. ECOG PS 0-2) [53]
- Patienten mit einer intraabdominellen Gefäßsituation, bei denen ein selektives bzw. superselektives Vorgehen möglich ist [40]

Kontraindikationen [34]

Bei der Therapieentscheidung müssen grundsätzlich neben den Risiken durch die Therapie und den Kontraindikationen auch die Risiken aufgrund der Unterlassung der Therapie abgewogen werden, wobei der Beachtung der Lebensqualität eine besondere Bedeutung zukommt. Aus derartigen Abwägungen resultierende individuelle Therapiekonzepte müssen nachvollziehbar begründet und dokumentiert werden und der Patient ggf. über eine individuell veränderte Risikokonstellation aufgeklärt werden.

Absolute Kontraindikationen

- Nicht korrigierbare Shunts zum Gastrointestinaltrakt
- Kontraindikationen gegen eine Angiographie bzw. eine selektive Katheterisierung viszeraler Gefäße
- Nicht rekompensierbare Leberfunktionsstörung ab Child-Pugh C
- ECOG Status >2

Relative Kontraindikationen

- Erwartete Lungengesamtdosis >30 Gy
- Irreversible hepatozellulär bedingte Bilirubinerhöhung > 2 mg/dl
- Prognostisch führende EHD, die einer systemischen Therapie bedürfen
- Nach Herstellerempfehlungen für SIR-Spheres: Vorbehandlung mit Capecitabin (Xeloda®) in den letzten 2 Monaten vor RE oder jede Therapie mit Capecitabin nach erfolgter RE

Therapie mit erhöhtem Risiko

- In Anbetracht der geringen Inzidenz pulmonaler Toxizität selbst bei erheblichen Überschreitungen der o.g. Toleranz von 30 Gy können diese Grenzwerte für die Lunge im Einzelfall nach ausführlicher Aufklärung des Patienten überschritten werden
- Tumorlast von > 70% des gesamten Lebervolumens (visuelle Beurteilung anhand von Schnittbildern bzw. Angiographie) oder von >50% bei erniedrigtem Albumin (<3mg/dL)
- Vorausgegangene ausgedehnte Strahlentherapie der Leber bzw. auch der Lunge bei ausgeprägtem Lungenshunt müssen bei der Planung berücksichtigt werden

- Beeinträchtigung der Ampulla Vateri, z.B. durch Stents oder Operationen; hier sollte ggf. eine antibiotische Abdeckung in Betracht gezogen werden (Risiko ascendierender Gallenwegsinfekte bzw. Leberabszesse)
- Ausgedehnte disseminierte Tumore mit schmalen Brücken normalen Lebergewebes zwischen den Tumormanifestationen

Im Einzelfall kann unter Abwägung der Möglichkeiten und Limitationen der Therapie eine Indikation zur RE trotz vorhandener Kontraindikationen gegeben sein. Ebenso ist es möglich die RE mit anderen lokal ablativen Verfahren sowie systemischen Therapien zu kombinieren.

Erfordernisse und Vorgehen vor der Therapiedurchführung [57]

Leberfunktion

Es ist wichtig eine ausreichende funktionelle Leberreserve durch Laboruntersuchungen der synthetischen (Albumin, Quick, INR) und exkretorischen Leberfunktion (Bilirubin) sicher zu stellen. Bei Patienten mit Leberzirrhose müssen dabei auch indirekte Zeichen wie Aszites oder Enzephalopathie berücksichtigt werden (Child-Pugh Score).

Intra-und extrahepatische Tumorausbreitung

Zur Planung der RE muss die intrahepatische Tumorausbreitung bekannt sein. Dazu stellen bei lebereigenen Tumoren die Computertomographie (CT) [58] oder Magnetresonanztomographie (MRT) mit und ohne Kontrastmittel (nativ, arteriell, venös) die Methoden der Wahl dar, um Informationen über die Tumorausdehnung sowie die Vaskularisierung der Tumore zu gewinnen. Die Schnittbildgebung der Leber erlaubt darüber hinaus eine Abschätzung der intrahepatischen Tumorlast

sowie der Lebervolumina, welche für die Therapieplanung relevant sind. Extrahepatische Tumormanifestationen, welche die Prognose des Patienten maßgeblich bestimmen und einer systemischen Therapie bedürfen, sprechen gegen die Indikationsstellung zur Therapie mittels RE. Daher ist als Voraussetzung für die Indikation zur RE eine Ganzkörper-Diagnostik erforderlich [59]. Aufgrund der besseren sowie schnelleren Verfügbarkeit wird daher die CT mit Kontrastmittel von Thorax und Abdomen präferiert, wobei die MRT ebenfalls eingesetzt werden kann. Bei Lebermetastasen können zudem PET oder PET/CT-Untersuchungen als Baseline Untersuchung und später zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden [60], z.B. mit FDG bei CRC, CCC oder MBC oder mit Somatostatinrezeptorliganden bei differenzierten NET.

4.2.2 Komplikationen

Insgesamt ist die RE bei entsprechender Patientenvorbereitung und Umsicht eine verhältnismäßig nebenwirkungsarme sowie v.a. auch komplikationsarme Therapieform. Neben den allgemeinen Nebenwirkungen einer Katheterintervention (Hämatom, Nachblutung Gefäßverletzung) sowie sehr seltenen allergischen Reaktionen auf das jodhaltige Kontrastmittel können bei der RE auch spezifische Nebenwirkungen und Komplikationen auftreten.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören neben einem epigastrischem Druckgefühl und Brennen vor allem Übelkeit und Brechreiz [61]. In seltenen Fällen treten Rückenschmerzen, Schüttelfrost oder eine Erhöhung der Temperatur noch während der Intervention auf. Nach erfolgter Therapie leiden einige Patienten an grippeähnlichen Symptomen wie leichte nächtliche Temperaturerhöhung, ein Gefühl der Abgeschlagenheit oder eine subjektiv reduzierte Belastbarkeit. Selten findet man Symptome einer Pankreatitis mit einer temporären Erhöhung von Amylase und Lipase, welche jedoch unter einer symptomatischen Therapie bestehend aus

Nahrungskarenz und Flüssigkeitssubstitution spontan sistieren. Im weitesten Sinne zu den intrahepatischen Komplikationen zählt auch die strahleninduzierte Cholezystitis, welche als Folge einer Implantation von Mikrosphären in das arterielle Gefäßbett der Gallenblase auftreten kann. Noch Wochen nach Therapie kann als weitere Komplikation die Entstehung von Leberabszessen auf dem Boden von superinfizierten Tumornekrosen auftreten. Die gefürchtetste Komplikation ist das strahleninduzierte Leberversagen (REILD – radioembolization induced liver disease). Bei dieser Komplikation kommt es zu einer fortschreitenden Dekompensation der Leberfunktion mit unterschiedlichem Schweregrad, im schlimmsten Fall bis zum kompletten Leberversagen. Extrahepatische Komplikationen werden durch eine falsche Deposition der Partikel ausgelöst (gastrointestinale, pankreatische und ösophageale Komplikationen) [41, 62] oder entstehen auf Boden von Shuntverbindungen aus der Leber in die Lunge (strahleninduzierte Pneumonitis) [61]. Da die Lunge gegenüber Strahlung sehr sensibel ist, sind hier bereits kleine Dosen von ⁹⁰Yttrium ausreichend, um eine oft letal verlaufende Pneumonitis auszulösen. Aus diesem Grund ist ein Lungenshunt >20% in der TcMAA Angiographie eine absolute Kontraindikation für die Behandlung [63]. Die schwerwiegendsten extrahepatischen Komplikationen sind diejenigen, welche durch eine ungewollte Deposition der Mikrosphären in extrahepatischen Gefäßterritorien ausgelöst werden. Die Kombination aus Strahlung und Reduktion des Flusses bzw. kompletter Stase auf kapillarer Ebene mit der daraus resultierenden Gewebshypoxie kann Ulzerationen oder Perforationen des Magens, des Ösophagus oder des Duodenum verursachen [41, 42]. Diese Ulzera können mit einer Standardtherapie, z.B. Protonenpumpenblockern (PPI) häufig nicht oder nur schwer in den Griff bekommen werden und müssen bisweilen sogar chirurgisch saniert werden.

5 Eigene wissenschaftliche Arbeiten

5.1 Robust evidence for long-term survival with ⁹⁰Y radioembolization in chemorefractory liver-predominant metastatic colorectal cancer [4]

Einleitung:

Das Kolorektale Karzinom (CRC) ist weltweit der dritthäufigste Tumor und für 11.6% bzw. 13.0% aller tumorassoziierten Todesfälle bei Männern und Frauen weltweit verantwortlich. Für Patienten mit nicht resezierbarer metastatischer Erkrankung (mCRC) hat sich gezeigt, dass eine palliative Therapie mit Fluoropyrimidin in verschiedensten Kombinationen sowie Schemata mit Oxaliplatin und/oder Irinotecan ebenso wie andere Biologika das mediane Gesamtüberleben substantiell verbessern [64]. Zudem schaffen sie ein Fenster für die lokale Kontrolle der Lebermetastasen (vor allem dann, wenn die extrahepatische Erkrankung einen indolenten klinischen Verlauf hat).

Gezielt auf die Leber fokussierte Therapieansätze werden bei unifokalen bzw. überschaubarem Tumorbefall der Leber mittels Resektion, Ablation, irreversibler Elektroporation oder stereotaktischer Strahlentherapie gewählt; bei diffusem multifokalem Leberbefall sind Radioembolisation oder die transarterielle Chemoembolisation erfolgversprechende Therapieoptionen [65-68]).

Zwischen der systemischen Therapie und der Anwendung von lokoregionären Therapien besteht möglicherweise eine Synergie, die das Outcome bei leberdominantem metastastischen CRC verbessert [69, 70]. Der Stellenwert einer multidisziplinären Herangehensweise in diesem Setting unter Miteinbeziehung von interventionellen Radiologen, Chirurgen, Onkologen sowie Strahlentherapeuten wird auch in den kürzlich veröffentlichten Guidelines der European Society for Medical Oncology berücksichtigt [71].

Ziel dieser Studie war es weitere Daten über die Effektivität und Sicherheit der Radioembolisation zugewinnen, basierend auf dem Langzeit Follow-up von über 100 Patienten mit nicht resezierbaren chemorefraktären Lebermetastasen bei Patienten mit Kolonkarzinom.

Material und Methoden:

Es erfolgte eine retrospektive Analyse der Daten von mittels RE behandelten Patienten mit nicht resezierbaren chemorefraktären Lebermetastasen bei Patienten mit kolorektalem Karzinom. Alle Patienten wiesen einen dokumentierten Progress v.a. in der Leber nach vorhergegangenen Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierenden Therapieregimen mit oder ohne anti-epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) und antivaskulären endothelialen Wachstumsfaktorthérapien (VEGF) auf.

Die Indikation zur RE wurde für alle Patienten im Konsens anhand der oben genannten Kriterien im multidisziplinären Tumorboard gestellt.

Vor der Durchführung der RE wurde eine Technetium Angiographie zur Detektion aberranter Gefäße bzw. zur Berechnung des hepato-pulmonalen Shunts durchgeführt. Bei der RE wurden ^{90}Y Harzmikrosphären (SIR-Spheres; Sirtex Medical Ltd, Sydney, Australia) in WFI abwechselnd mit Kontrastmittel unter intermittierender fluoroskopischer Kontrolle zur Sicherstellung eines antegraden Flusses injiziert. Die mittels BSA berechnete Aktivität wurde - entsprechend der Tumorlast - entweder in einer Therapiesitzung der gesamten Leber, lobär oder sequentiell lobär verabreicht. Innerhalb von 24h nach Therapie erfolgte eine Singlephotonenemissions-CT, um die richtige Verteilung der Mikrosphären zu bestätigen.

Die Laborparameter der Leberfunktion, Tumormarker sowie die Gerinnungswerte wurden vor der ersten RE (Baseline) sowie in den folgenden Follow-ups erhoben zudem wurde eine körperliche Untersuchung des Patienten durchgeführt. Die Art sowie der Schweregrad aller Änderungen der Leberfunktion bzw. aller klinisch relevanter Toxizitäten \geq Grad 3 wurden gemäß den Kriterien des National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Adverse Events Version 3.0 (CTC v3) erhoben. Das Überleben wurde vom Tag der ersten RE bis zum Todesdatum bzw. bis zum Datum des letzten Follow-ups berechnet (zensierte Daten). Ein Tumoransprechen wurde definiert als $\geq 30\%$ ige Reduktion der Konzentration des Carcinoembryonalen Antigens (CEA) im Serum nach 3 Monaten verglichen mit dem prätherapeutischen Wert und/oder bildmorphologischen Änderungen des Tumolvolumens entsprechend den Kriterien der Response Evaluation in Solid Tumors (RECIST v1.0).

Statistische Analysen wurden mit SAS Version 9.2 XP Pro statistical analyses software (SAS Institute Inc., Cary NC) durchgeführt. Die Variablen von Interesse wurden mittels deskriptiver Statistik erhoben. Die Gesamtstatistik für kontinuierliche Variablen beinhaltete den Mittelwert, den Median sowie die Standardabweichung, den interquartilen Wert (IQR), Minimum und Maximum sowie, wenn geeignet, ein 95%iges Konfidenzintervall. Kategorische Daten wurden mittels Häufigkeitsverteilungen in Prozent zusammengefasst. Nicht parametrische Schätzungen des medianen Überlebens und 95%igen Konfidenzintervalls wurden mittels Kaplan-Meier Methode berechnet. Univariate proportionale Hazardmodelle wurden verwendet, um Effekte der Kovariablen einzuschätzen.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 104 konsekutive, chemorefraktäre Patienten mit Tumorprogress der Leber bei mCRC mittels RE therapiert und in die Studie eingeschlossen; 52.3%

der Patienten wiesen einen limitierten Progress der extrahepatischen Erkrankung zum Zeitpunkt der RE auf (Tabelle 1).

Vorhergegangene Chemotherapien bestanden in erster Linie aus Fluoropyrimidin-basierten Behandlungen, kombiniert mit Oxaliplatin oder Irinotecan. Zusätzlich erhielten 46.2% der Patienten zuvor Therapien mit Bevacizumab und/oder Cetuximab.

Ein Median von 94.6% der geplanten ^{90}Y Aktivität (1.6 GBq [IQR 0.5] von 1.8 GBq [IQR 0.4]) wurde verabreicht, meist als Gesamtlebertherapie. Der mittlere Lungenshunt \pm Standardabweichung (SD) betrug $4.9\% \pm 2.3$ (range: 1.0% – 12.0%).

	Parameter	Anzahl (%)
Geschlecht, n (%)	männl. : weibl.	73 (70.2) : 31 (29.8)
Alter, Jahre	mittlere \pm SD (range)	64.0 \pm 10.3 (37.0 – 82.0)
Diagnose, n (%)	Kolon, Rektum	73 (70.2) 31 (29.8)
Metastasen	Synchron.	75 (72.1)
Diagnose bis RE, Monate	Median (IQR)	26.0 (21.0)
Lebermetas bis RE, Monate	Median (IQR)	22.4 (15.0)
Extrahepat. Metas, n (%)	ja mit Progress	57 (54.8) 55 (52.9)
Tumor: Leberbeteiligung, n (%)	< 25% \geq 25%	66 (63.5) 35 (33.7)
Vorher Bevacizumab oder Cetuximab, n (%)	ja	48 (46.2)
Laborwerte, median (IQR)	Alkal. phosphatase	166.0 (202.0)

U/L	
GGT, U/L	188.5 (231.0)
Bilirubin,mg/dL	0.7 (0.7)
AST, U/L	50.0 (33.0)
ALT, U/L	36.0 (23.0)
LDH, U/L	384.0 (261.0)
Cholesterol, mmol/L	7.0 (2.6)
Plättchen, x10 ³ /μL	243.0 (119.0)
WBC x10 ³ / μL	7.6 (4.2)

Alk phosphatase: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanintransaminase; AST: Aspartataminotransferase; GGT: Gamma-glutamyl Transferase; LDH: Laktatdehydrogenase; IQR: Interquartilenrange; WBC: white blood cell count

Tabelle 1: Baseline Charakteristika der Patienten

In der untersuchten Kohorte betrug das mediane Gesamtüberleben (OS) 10.2 Monate (95% Konfidenzintervall [CI] 7.8 – 13.0) ohne signifikanten Unterschied in Hinblick auf das Geschlecht oder Alter der Patienten. Das mediane OS war unabhängig von der Dauer (\geq oder $<$ 24 Monate) zwischen der Diagnose des CRC (oder der Lebermetastasen) und der Durchführung der RE ähnlich (Tabelle 2).

Charakteristika		Gesamtüberleben, Monate			
	Kategorie	N	Median	95% CI	P Wert
Alle Patienten	gesamt	104	10.2	(7.8 – 13.0)	na
Geschlecht	weiblich	31	10.7	(7.7 – 14.7)	0.917
	männlich	73	9.5	(6.7 – 13.3)	
Alter	< 65 Jahre	49	7.8	(6.1 – 10.8)	0.503
	≥ 65 Jahre	54	12.2	(8.8 – 15.0)	
Diagnose	Coecum, Kolon,	73	11.0	(8.8 – 14.1)	0.031
	Rektum	31	7.8	(4.7 – 11.0)	
Metastasen	Metachron	24	11.6	(4.4 – 17.0)	0.498
	Synchron	75	10.4	(8.1 – 13.7)	
Bestes Ansprechen auf vorherige Therapie	Complete response	6	22.6	(8.8 – 29.5)	0.221
	Partial response	22	13.2	(6.6 – 23.7)	
	Stable disease	9	13.3	(2.5 – 22.0)	
	Progression	14	4.9	(3.1 – 11.0)	
CEA responder	Ansprechen	27	15.0	(11.0 – 25.9)	0.014*
	stabil	24	15.5	(11.0 – 20.3)	
	kein Ansprechen	25	6.7	(5.2 – 10.1)	
Tumor: Leberbefall	< 25%	66	12.3	(9.5 – 15.2)	<0.001*
	≥ 25%	35	5.9	(4.7 – 9.2)	
Extrahepatische Erkrankung	nein	44	13.5	(8.2 – 16.4)	0.052
	ja	57	8.7	(7.4 – 10.7)	
Bevacizumab oder Cetuximab	nein	11	16.0	(10.9 – 33.5)	0.126
	ja	48	10.4	(5.2 – 14.7)	
Diagnose bis RE	< 24 Monate	42	11.0	(8.2 – 15.0)	0.104
	≥ 24 Monate	57	10.1	(7.4 – 13.7)	
Lebermetas bis RE	< 24 Monate	53	11.0	(6.7 – 14.3)	0.397
	≥ 24 Monate	46	10.2	(7.6 – 14.7)	
RE bis Metastasen	< 6 Monate	45	5.8	(4.7 – 7.8)	<0.001*
Progression	≥ 6 Monate	38	17.1	(13.7 – 23.7)	
Aktivität	< 1.5 GBq	20	12.5	(6.6 – 20.3)	0.911

	≥ 1.5 GBq	42	12.0	(5.8 – 16.0)	
Lungenshunt	< 5 %	29	14.7	(10.1 – 24.9)	0.075
	≥ 5 %	32	9.9	(4.6 – 15.2)	
ALT CTC Grad	0	77	11.0	(8.2 – 14.1)	0.405
	1	23	8.7	(4.4 – 16.0)	
	3	1	2.8		
AST CTC Grad	0	52	14.2	(10.9 – 17.3)	<0.001*
	1	47	7.7	(5.1 – 10.1)	
	2	3	2.8	(1.5 – 4.4)	
GGT CTC Grad	0	11	14.3	(5.7 – 30.4)	<0.001*
	1	26	15.3	(10.9 – 20.3)	
	2	35	10.4	(5.2 – 15.0)	
	3	30	7.3	(4.6 – 10.1)	
Gesamtbilirubin	0	74	12.3	(9.1 – 15.0)	0.036*
CTC Grad	1	23	7.4	(4.3 – 10.7)	
	2	5	7.6	(1.3 – 10.8)	
WBC CTC Grad	0	98	10.6	(7.8 – 13.3)	0.892
	1	3	15.2	(7.6 – 30.4)	
	2	1	6.7		

† medianes Überleben berechnet mittels Kaplan-Meier Analyse; 95% CI: 95% Konfidenz Intervall; na: not applicable; Alk phosphatase: Alkalinephosphatase; ALT: Alanintransaminase; AST: Aspartataminotransferase; CEA: carcinoembryonic antigen; CTC: National Cancer Institute Common Toxicity Criteria; GGT: gamma-glutamyl transferase; IQR: interquartile range; LDH: Laktatdehydrogenase; RE: Radioembolization mit ⁹⁰Y Harzmikrosphären WBC: white blood cell

Tabelle 2: Kaplan-Maier Analyse des Überlebens in Abhängigkeit von den Baseline-Charakteristika

Eine extrahepatische Erkrankung oder eine substantielle Tumor:Leber Beteiligung (<25% vs. ≥25%) zum Zeitpunkt der RE stellten ungünstige Prognosefaktoren dar; dennoch zeigte sich in dieser Kohorte lediglich ein Trend Richtung verkürztes Überleben bei Patienten mit EHD (p=0.052).

Das mediane Gesamtüberleben nach RE war bei Patienten mit gutem Ansprechen auf die vorhergegangenen Chemotherapien signifikant höher (Ansprechen versus stable disease versus kein Ansprechen). Wenn die Dauer bis zum Ansprechen auf die RE bei 6 Monate oder darüber lag (wie bei 45 von 104 Patienten; 43,3%), betrug das mediane Überleben 17.1 Monate (95% CI 13.7 – 23.7) im Vergleich zu 5.8 Monaten (95% CI 13.7 – 23.7) bei Patienten, die einen Krankheitsprogress innerhalb der ersten 6 Monate nach Therapie hatten.

Die Kaplan-Meier Analysen zeigten, dass das mediane Gesamtüberleben mit zunehmender Höhe der Laborwerte von AST, GGT und Gesamtbilirubin vor Therapie (über CTC Grad 0) signifikant abnahm.

Die RE mit ^{90}Y Harzmikrosphären wurde generell gut toleriert; die am häufigsten dokumentierten unerwünschten Wirkungen innerhalb der ersten Tage nach RE waren: Müdigkeit (14.4%) und Bauchschmerzen (8.7%). Magengeschwüre aufgrund einer möglichen extrahepatischen Verteilung der Mikrosphären wurden bei 3 Patienten (2.9%) dokumentiert, das Auftreten einer Cholezystitis bei 2 Patienten (1.9%); bei all diesen Komplikationen handelte es sich um frühe Komplikationen, die mit einer konservativen Therapie erfolgreich behandelt werden konnten. Betrachtet man unerwünschte Wirkungen, die auf therapiebedingten Veränderungen der Leber beruhten, fand sich eine Erhöhung des Bilirubinwertes (alle Grade) bei 26.9% der Patienten zum Zeitpunkt der Baseline, welche auf bis zu 50% 3 Monate nach Durchführung der RE stieg. Klinisch signifikante Anstiege (Grad 3) zeigten sich nur bei einer Minderheit der Patienten nach 3 Monaten (5%). Erhöhte AST Level (alle Grade) fanden sich häufiger als Erhöhungen des Bilirubin (Baseline 43,9% und nach 3 Monaten mit 72.0%); Grad 3 Erhöhungen des AST Levels fanden sich nur bei 1.3% aller Patienten 3 Monate nach RE.

5.2 Pre-therapeutic factors for predicting survival after radioembolization:

Single center experience in 389 patients [5]

Einleitung:

Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung weisen viele onkologische Patienten bereits eine hepatische Metastasierung auf; z.B. zeigen ca. 25% aller Patienten mit kolorektalem Karzinom bereits zum Diagnosezeitpunkt eine Leberbeteiligung [72]. Der Tumorbefall der Leber stellt meist einen limitierenden Faktor für das Überleben der Patienten dar [73]. Deshalb ist das Management der Lebermetastasen eine therapeutische Herausforderung für Chirurgen, Onkologen sowie interventionelle Radiologen. Eine sichere und effektive Therapie dieser Lebermetastasen kann nicht nur das Überleben der Patienten verlängern, sondern auch die Lebensqualität verbessern. Obwohl die chirurgische Resektion den Goldstandard der Therapie darstellt, ist nur ein kleiner Prozentsatz der Patienten für die Resektion geeignet. Dies liegt entweder an einem fortgeschrittenen Stadium der Krankheit oder anderen Komorbiditäten. In den letzten Jahren haben einige lokoregionäre Tumortherapieverfahren bewiesen, dass sie eine gute Therapieoption für diese Patienten darstellen; hierbei handelt es sich zum Beispiel um die transarterielle Chemoembolisation (TACE) [56], lokal ablativ Verfahren wie etwa die Radiofrequenzablation (RFA) [74] oder Mikrowellentherapie oder die Radioembolisation (RE) [75].

Die Radioembolisation mit arterieller hepatischer Injektion von Yttrium-90 (^{90}Y) Harzmikrosphären ist eine effektive Therapieoption des metastasierten kolorektalen Karzinoms (CRC), von neuroendokrinen Tumoren (NET) [76], des metastasierten Mammakarzinoms (MBC) [36], des Cholangiozellulären Karzinoms (CCC) [77] und des Hepatozellulären Karzinoms (HCC) [78]. Die Breite des individuellen Ansprechens ist hierbei jedoch höchst variabel. Ein schlechtes Outcome kann zum

einen ein Zeichen einer bereits fortgeschrittenen Erkrankung sein, kann aber ebenso mit prätherapeutischen Patientencharakteristika, wie der Tumorentität oder Leberfunktion assoziiert sein [79].

Eine RE wird meistens in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium durchgeführt. Ziel ist es das Überleben des Patienten zu verlängern ohne dabei die Lebensqualität zu beeinträchtigen. Die Indikation für die RE muss daher sorgsam abgewogen werden, um das Risiko von behandlungsassoziierten Komplikationen sowie eine unnötige Hospitalisierung auf das mögliche Minimum zu begrenzen und das bestmögliche Therapieergebnis zu erreichen. Eine verbesserte prätherapeutische Prädiktion des Outcomes ist daher von großem Interesse.

In der klinischen Routine stellen Behandlungsempfehlungen für Patienten, welche auf die primäre Therapie nicht angesprochen haben, eine große Herausforderung dar. Die meisten der aktuell verfügbaren Studien über prognostische Faktoren beziehen sich auf Patienten mit Lebermetastasen des CRC, die operativ [80] oder mit lokal ablativen Verfahren [81] therapiert wurden. Studien über RE fokussieren sich meist auf die prognostische Aussagekraft der prä- und posttherapeutischen ¹⁸F-FDG PET/CT.

Ziel unserer retrospektiven Single Center-Studie war es Prädiktoren des Therapieansprechens bezüglich des Gesamtüberlebens in einer Kohorte von 389 Patienten zu ermitteln, die mit RE mit ⁹⁰Y Harzmikrosphären therapiert wurden. Hierfür wurde eine Analyse prätherapeutischer Faktoren der Patienten wie Alter, Geschlecht, Tumorentität, hepatische Tumorlast und extraheptische Erkrankung (EHD) sowie die Leberfunktion (mit besonderer Berücksichtigung der Werte von Bilirubin und Cholinesterase) durchgeführt.

Material und Methoden:

Es wurde eine retrospektive Analyse der Daten von 389 Patienten (566 RE Prozeduren) mit HCC, CCC sowie nicht resezierbaren, chemorefraktären Metastasen bei CRC, NET und MBC durchgeführt, welche im Zeitraum von 13. Januar 2009 bis 5. Februar 2013 eine Therapie mittels Radioembolisation an unserem Institut erhalten haben. Ende des Beobachtungszeitraums war der 27. Dezember 2013 (1484 Beobachtungstage). Zum Zeitpunkt des Eingriffs lag uns die schriftliche sowie mündliche Zustimmung aller Patienten vor.

Die Indikationsstellung zur RE erfolgte im Konsens der beteiligten Fachdisziplinen in dem multidisziplinären Tumorboard der Klinik (Kriterien siehe oben).

Vor der RE erfolgte wie oben beschrieben eine Tc^{99m} Angiographie zur Bestimmung des hepatopulmonalen Shunts sowie zur Detektion aberranter Gefäße. In einer separaten Sitzung erfolgte die RE mit ⁹⁰Y Harzmikrosphären (SIR-Spheres; Sirtex Medical Ltd, Sydney, Australia) in WFI, welche alternierend mit Kontrastmittel unter intermittierender fluoroskopischer Kontrolle zur Sicherstellung einer antegraden Flusses appliziert wurden. Die zu applizierende Aktivität wurde mit der modifizierten BSA Methode berechnet, die auf dem Lebervolumen bzw. Tumolvolumen jedes Patienten basiert [82]. Die Applikation erfolgte in die gesamte Leber, lobär oder sequentiell lobär in Abhängigkeit von der Tumorlast [83]. 24h nach RE erfolgte eine Single-Photonen-Emissions CT (Bremsstrahlung SPECT/CT), um die korrekte Verteilung der Sphären zu kontrollieren.

Die Ergebnisse der Gerinnungsparameter sowie Leberfunktion wurden ebenso wie die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung vor der ersten RE (Baseline), zum Zeitpunkt der Entlassung (ca. nach 5-7 Tagen) sowie zum Zeitpunkt der ersten Follow-up Vorstellung (nach 3 Monaten) erhoben. Der Serum-Bilirubinwert wurde in 4 Subgruppen kategorisiert (<0.6 mg/dl, 0.7 mg/dl -1.2 mg/dl, 1.3 mg/dl -1,8 mg/dl und

1.9 mg/dl -2.4 mg/dl), basierend auf der Obergrenze des Normwerts (1,2 mg/dL). Die Cholinesterase wurde in 2 Subgruppen eingeteilt (unterhalb des Normwerts < 4.62 U/l und ≥ 4.62 U/l), die Lebertumorlast in 3 Gruppen ($<25\%$, $25\%-50\%$, $>50\%$).

Das Gesamtüberleben wurde als Intervall vom Tag der ersten RE-Prozedur bis zum Todesdatum bzw. letzten Follow-up berechnet. Die Patienten wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups zensiert, wenn der Status des Patienten nicht erhoben werden konnte. Als Tumoransprechen galt eine Änderung des Tumolvolumen entsprechend den Response Evaluationskriterien in soliden Tumoren (RECIST v1.1) [84].

Kategorische Daten wurden in der deskriptiven Statistik als Häufigkeiten und Prozentangaben angegeben, kontinuierliche Daten als Median und Interquartilenrange. Überlebenskurven wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier Analyse erhoben. Gruppenunterschiede in der Überlebensverteilung wurden mit log-rank Test für kategorische Variablen beschrieben. Es wurde eine univariate Cox-Regressionsanalyse für die klinisch relevanten Variablen zum Zeitpunkt der Baseline durchgeführt, gefolgt von einer schrittweisen multivariaten forward und backward Cox Regressionsanalyse (Häufigkeiten $P = 0.05$ bzw. $P = 0.1$). Das Signifikanzniveau betrug $\alpha = 0.05$.

Ergebnisse:

Baseline Daten

Die Daten von 389 Patienten (232 männlich; medianes Alter 64.1 Jahre), die eine RE erhalten hatten, wurden retrospektiv ausgewertet. Die häufigste Tumorentität war hierbei das mCRC mit 136 Patienten (35%). Fast die Hälfte der Patienten wiesen eine hepatische Tumorlast unter 25% auf ($n=198$; 51%). 267 Patienten hatten eine

EHD (69%). Der mittlere Lungenschunt betrug 5.0% (3.8%-6.8%), die mittlere berechnete Dosis lag bei 1.3 GBq (range 0.894 GBq -1.8 GBq) und die mittlere applizierte Dosis bei 1.199 GBq (range 0.798 GBq -1.681 GBq). Die Behandlung erfolgte bei n=116 Patienten als “whole liver” Therapie in einer Sitzung und bei n=129 Patienten in 2 Sitzungen. Eine lobäre RE in einer Sitzung wurde bei 104 Patienten durchgeführt, in mehreren Sitzungen bei 40 Patienten (siehe Tabelle 1 und 2).

Charakteristika	N (%) oder Median (IQR)
Gesamt	389 (100)
Alter (Jahre)	64.1 (55.7-70.9)
Geschlecht	
männlich	232 (60)
weiblich	157 (40)
Primärtumor	
Kolorektales Karzinom	136 (35)
Hepatozelluläres Karzinom	66 (17)
Neuroendokriner Tumor	56 (14)
Metastasiertes Mamma Ca	40 (10)
Cholangiozelluläres Karzinom	35 (9)
Andere*	56 (14)
Primärer oder sekundärer Lebertumor	
Primärer Lebertumor (HCC, CCC)	101 (26)
Lebermetastasen (CRC, NET, MBC)	232 (60)
Andere*	56 (14)
Hepatische Tumorlast	
< 25%	198 (51)
25-50%	150 (39)
> 50%	38 (10)

Extrahepische Erkrankung	
ja	267 (69)
nein	121 (31)
Leber-Lungen-Shunt (%)	5.0 (3.8-6.8)
Baseline Leberfunktionsparameter	
Bilirubin, mg/dl	0.6 (0.4-0.9)
< 0.6	210 (54)
0.7-1.2	145 (37)
1.3-1.8	25 (6)
> 1.8	8 (2)
Cholinesterase, U/l	6.35 (4.89-7.61)
unter Normwert (< 4.62)	85 (23)
innerhalb Normwert (≥ 4.62)	286 (77)
ALT, U/l	35 (25-55)
AST, U/l	48 (35-74)
γ-GT, U/l	179 (80-368)

* Pankreas (N=14), Uveamelanom (N=6), Magen-Ca (N=6), Sarkom (N =4), Ovarial-Ca (N=3), Urothelkarzinom (N=4), Malignes Melanom (N=3), CUP (N=2), Prostata-Ca (N=2), Lungen-Ca(N=2), Thymus-Ca (N=2), Zungengrund-Ca (N=2), Plattenepithel-Ca (N=1), Endometrium-Ca (N=1), Ösophagus-Ca (N=1), Schilddrüsen-Ca (N=1), Plattenepithel-Ca des Sinus maxillaris (N=1), Hoden-Ca (N=1).

Tabelle 1: Baseline Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Radioembolisation

Charakteristika	N (%) or Median (IQR)
Gesamt	389 (100)
Lokalisation der RE	
Gesamtleber – single session	116 (30)
Gesamtleber in 2 sessions	129 (33)
ein Lappen – single session	104 (27)
mehrere Behandlungen	40 (10)
Dosis, GBq	
berechnet	1.300 (0.894-1.800)
appliziert	1.199 (0.798-1.681)

Tabelle 2: Lokalisation und Dosis der Radioembolisation als Häufigkeiten und Prozentsätze (N (%)) der Lokalisation und Median sowie Interquartilenrange (IQR) der Dosis

RECIST Analysen nach 3 Monaten zeigten eine komplette Remission (complete remission (CR)) bei einem Patienten, eine partielle Remission (partial remission (PR)) bei 70 Patienten (22%), eine stabile Erkrankung (stable disease (SD)) bei 132 Patienten (41%) und einen Tumorprogress (progressive disease (PD)) bei 122 Patienten (37%) (siehe Tabelle 3).

Charakteristika	N (%) oder median (IQR)
RECIST 3 Monate nach Therapie	
Complete remission	1 (0)
Partial remission	70 (22)
Stable disease	132 (41)

Progressive disease	122 (37)
Leberfunktionsparameter 1 Woche nach Therapie	
Bilirubin, mg/dl	0.7 (0.5-1.0)
Cholinesterase, U/l	5.4 (4.0-6.5)
ALT, U/l	39 (28-63)
AST, U/l	54 (28-92)
y-GT, U/l	175 (87-364)

Tabelle 3: Charakteristika nach RE

Die Stratifikation der Behandlung war für 388 Patienten möglich. In dieser Kohorte lag das mediane Gesamtüberleben (OS) bei 356 Tagen (285-427 95% Konfidenzintervall). 149 Patienten (38.3%) waren am Ende des Beobachtungszeitraums noch am Leben. Aufgrund der geringen Häufigkeiten und Heterogenität zwischen den verschiedenen Tumorentitäten wurde kein medianes Überleben für die Patienten der Primärtumorkategorie "andere" berechnet.

Da weniger als 50% der Patienten mit NET während des Beobachtungszeitraums starben, konnte das mediane Überleben aus den vorliegenden Daten nicht berechnet werden. Dies weist darauf hin, dass NET die Entität mit dem höchsten Benefit der RE zu sein scheint (bei den Patienten mit NET, die während des Beobachtungszeitraums starben, lag das mediane Überleben bei 206 Tagen (129-577d), bei den Patienten, die am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben waren, lag die längste Beobachtungsperiode bei 1479 Tagen). Patienten mit CCC zeigten unter den Daten, welche zuverlässig berechnet werden konnten, das längste mediane Überleben mit 429 Tagen, Patienten mit MBC das kürzeste Überleben (medianes Überleben 277 Tage). Unterteilt man die 5 Tumorkategorien im Hinblick auf primäre (HCC und CCC)

und sekundäre (MBC, CRC, NET) Lebertumore, dann weisen Patienten mit einem primären Lebertumor ein längeres medianes Überleben auf als Patienten mit metastatischem Lebertumor (429 vs. 340 Tage; 47% am Ende der Beobachtungsperiode noch am Leben vs. 36%).

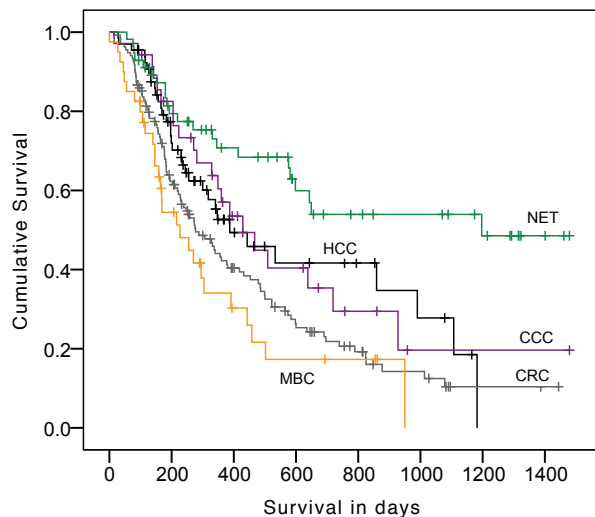


Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurve in Abhängigkeit der verschiedenen Tumorentitäten (plötzlicher Abfall der Kurven von HCC und MBC aufgrund des kürzeren Beobachtungszeitraums, MBC: max. 950 Tage, HCC: max. 1822 Tage). Kategorie der “anderen Tumore” aufgrund der hohen Heterogenität nicht gezeigt.

Eine univariate Analyse mit HCC als Referenzkategorie konnte ein signifikant niedrigeres Sterberisiko für Patienten mit NET zeigen (HR = 0.509, 0.296-0.878 95% CI, P = 0.015), wohingegen Patienten mit MBC ein erhöhtes Risiko aufwiesen (HR = 1.906, 1.151-3.156 95% CI, P = 0.012). Es fand sich kein signifikanter Unterschied bei den verbliebenen Tumorentitäten (CCC, CRC und “andere”) verglichen mit dem Referenztumor HCC. Das Sterberisiko unterschied sich ebenfalls nicht signifikant zwischen primären und sekundären Tumoren (P = 0.229).

Es wurden keine signifikanten Unterschiede des Sterberisikos in Hinblick auf das Alter zum Zeitpunkt der RE (P = 0.210) oder das Geschlecht (P = 0.942) festgestellt. Patienten mit einer Baseline Tumorlast <50% hatten ein signifikant niedrigeres

Sterberisiko als Patienten mit einer Tumorlast $>50\%$ ($P = 0.001$) ebenso wie Patienten mit $<25\%$ vs. $25\%-50\%$ ($P = 0.044$).

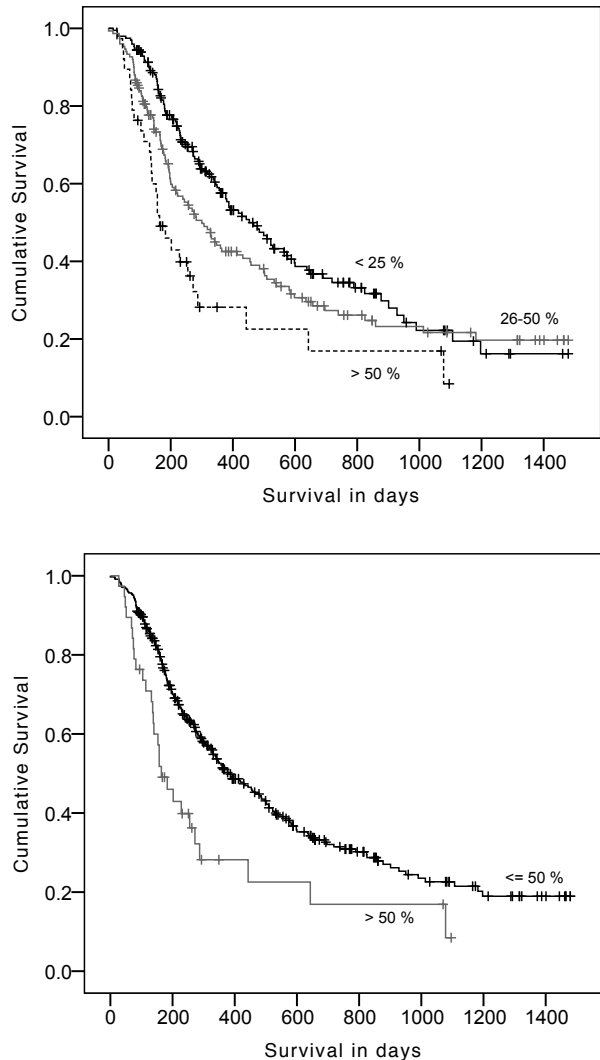


Abbildung 2

a: Kaplan-Meier Kurve in Abhängigkeit von der unterschiedlichen Tumorlast ($< 25\%$, $25-50\%$, $> 50\%$); zensierte Daten sind mit dem Symbol '+' zum Zeitpunkt der Zensur markiert

b: Kaplan-Meier Kurve in Abhängigkeit der unterschiedlichen Tumorlast ($\leq 50\%$, $> 50\%$)

Patienten ohne EHD wiesen ein signifikant niedrigeres Sterberisiko verglichen mit Patienten mit EHD auf ($P < 0.001$; $HR = 1,696$; 95% CI 1.242-2.316).

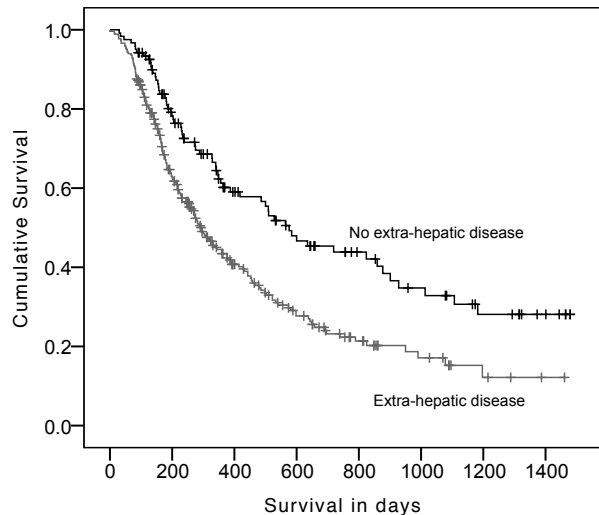


Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve in Abhängigkeit des Vorkommens einer EHD

In univariaten Analysen erhöhte ein höheres Baseline Bilirubin das Sterberisiko. Mit jedem Anstieg der Einheit ($=1\text{mg/dl}$) erhöhte sich das Sterberisiko mit einer $HR = 1.759$ (95%CI 1.277-2.421; $P = 0.001$). Ein höheres CHE Level zur Baseline reduzierte das Sterberisiko; bei jedem Anstieg der Einheit ($=1\text{U/l}$) um $HR = 0.877$ (95%CI 0.821-0.937; $P < 0.001$). Betrachtet man das 95% CI ist das Sterberisiko bei einem Bilirubinwert von 0.7mg/dl - 1.2mg/dl . bzw. 1.3mg/dl - 1.8mg/dl verglichen mit einem Baseline Wert $< 0.6\text{mg/dl}$ nicht signifikant höher. Bei Patienten mit einem Baseline Bilirubinwert $> 1.9\text{mg/dl}$ zeigt sich ein signifikant erhöhtes Risiko ($HR = 8.596$; 95% CI 3.945-18.730, $P < 0.001$). Ebenso ist das Sterberisiko bei Patienten mit einem Baseline CHE Wert $< 4.62\text{U/l}$ verglichen mit denen mit einer Baseline $> 4.62\text{U/l}$ signifikant höher ($HR = 1.733$; 95% CI 1.279-2.349, $P < 0.001$).

Primärtumor	N Ereignisse / Gesamt N	% am Leben am Ende der Beobachtungszeit	Mediane Überlebenszeit (95% CI) in d
Gesamt	239/388	38	356 (285-427)
Geschlecht			
männlich	145/232	37	360 (267-453)
weiblich	94/156	40	349 (238-460)
Primärtumor			
CRC	99/135	27	277 (196-358)
HCC	33/66	50	387 (184-590)
NET	22/56	60	N/A*
MBC	28/40	30	227 (113-341)
CCC	21/35	40	429 (272-586)
Primärtumor			
Primärer Lebertumor (HCC, CCC)	54/101	47	429 (305-553)
Hepat. Metastasen (CRC, NET, MBC)	149/231	36	340 (238-442)
Hepat. Tumorlast			
< 25%	110/197	44	453 (354-552)
25-50%	100/150	33	300 (220-379)
> 50%	28/38	26	164 (109-219)
Hepat. Tumorlast			
≤ 50%	210/347	39	380 (307-453)
> 50%	28/38	26	164 (109-219)
EHD			
ja	64/121	47	293 (240-346)
nein	175/266	34	576 (386-766)
Bilirubin, mg/dl	239/387	38	356 (285-427)
< 0.6	121/210	42	418 (309-527)
0.7-1.2	97/144	33	331 (273-389)
1.3-1.8	14/25	44	300 (183-417)
> 1.8	7/8	13	74 (0-162)

Cholinesterase, U/l	229/370	38	349 (279-419)
< 4.62	56/85	34	234 (180-288)
≥ 4.62	173/285	39	414 (327-501)

Tabelle 4: Mediane Überlebenszeiten nach Radioembolisation

Prä- therapeut. Parameter	Kategorie	B	P	HR = Exp(B)	95.0% CI für Exp(B)	
					Lower	Upper
Tumor- entität	HCC (Referenz)		.000			
	CRC	.712	.002	2.038	1.298	3.200
	NET	-.427	.166	.652	.356	1.195
	CCC	.302	.315	1.352	.751	2.436
	MBC	.797	.006	2.219	1.258	3.915
	andere	.523	.050	1.687	1.000	2.843
Tumor- last	Tumorlast (<25%, Ref.)		.006			
	Tumorlast (25 -50%)	.150	.306	1.162	.872	1.549
	Tumorlast (>50%)	.725	.001	2.064	1.325	3.216
EHD	EHD	.528	.001	1.696	1.242	2.316
CHE	CHE Baseline	-.161	.000	.852	.793	.915

Tabelle 5: Finales Modell nach “4-step backward conditional Cox regression” mit unabhängigen Prädiktoren des OS abhg. von prätherapeutischen Parametern und korrespondierende B-Werte, P-Werte, hazard ratio (HR) und das 95% CI für jede Kategorie.

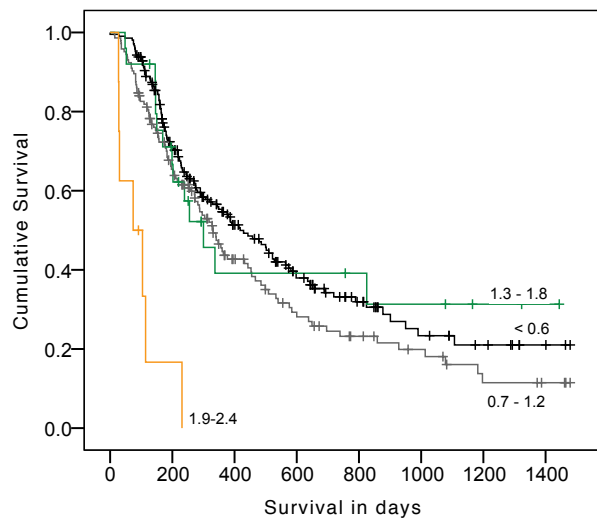


Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve in Abhängigkeit des Baseline Bilirubin (< 0.6 mg/dl, 0.6 mg/dl - 1.2 mg/dl, 1.3 mg/dl - 1.8 mg/dl, 1.9 mg/dl - 2.4 mg/dl)

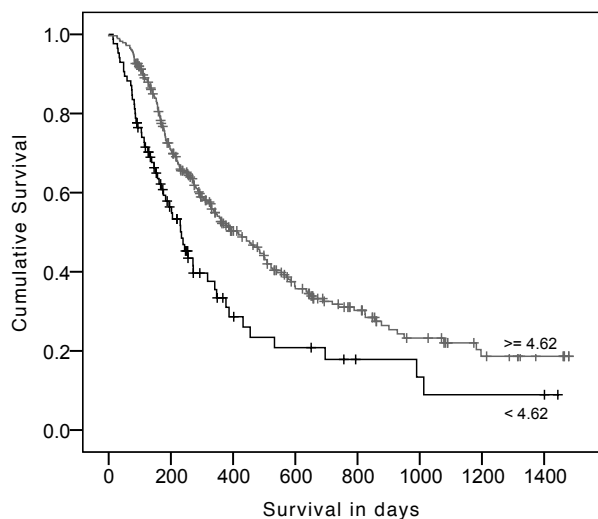


Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve in Abhängigkeit der Baseline Cholinesterase (<4.62U/l, \geq 4.62U/l)

Multivariate Cox Regressionsanalyse

Tumorentität, EHD, Tumorlast und CHE wurden als unabhängige Überlebensprädiktoren in einer Multivarianzanalyse identifiziert. Sowohl die vorwärts als auch rückwärts Cox Regressionsanalyse lieferte dieselben prätherapeutischen Parameters für das finale Level (siehe Tabelle 5.)

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die RE mit ^{90}Y trium eine sichere und effektive Therapieoption für Patienten mit chemorefraktären leberdominanten Tumoren darstellt; dabei ist es wichtig spezielle prätherapeutische Faktoren zu kennen, welche das Gesamtüberleben abzuschätzen erlauben um so Patienten mit dem besten Benefit der Therapie zu bestimmen. In unserer Studie wurden prätherapeutische Parameter untersucht, unter denen vier als unabhängige Prädiktoren des OS in einer Multivarianzanalyse identifiziert werden konnten: Tumorentität, Tumorlast, EHD und CHE. Eine höhere Tumorlast, das Vorkommen einer EHD und ein niedriger CHE Wert waren mit einem erhöhten Sterbesrisiko assoziiert. Vor Anwendung in der klinischen Routine sind jedoch noch weitere Validierungen in einer größeren und homogenen Patientenkohorte notwendig.

6 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Im Rahmen dieses Habilitationsprojektes wurde ein wichtiger und hochaktueller Bereich der Radiologie bearbeitet; die Radioembolisation mit ^{90}Y trium Harzmikrosphären. Hierbei wurde speziell auf die Weiterentwicklung dieser Therapieform in den vergangenen Jahren sowie das Outcome nach Radioembolisation eingegangen.

Die interventionelle Radiologie nimmt im Gesamtkonzept der Therapie onkologischer Patienten eine wichtige Rolle ein [85-87]. Diese reicht von der Diagnosesicherung mittels CT-gesteuerter Probeentnahmen zur pathologisch-histologischen Diagnostik [88] bis hin zur Therapie. Eine Behandlungsform, die sich in den vergangenen Jahren zu einer bedeutenden Therapieoption entwickelt hat, stellt hierbei die Radioembolisation mit ^{90}Y trium Harzmikrosphären dar. Eine Vielzahl von Studien unterstreicht die Sicherheit und Effektivität dieses Verfahrens.

Wenngleich die RE bereits jetzt eine sehr gute und etablierte Behandlungsmethode darstellt, ist ihre Weiterentwicklung und methodische Optimierung sowie die Stratifizierung der Patienten von großer Bedeutung. Ziel ist es die einzelnen Patienten mit individuellen Therapiekonzepten zu behandeln und die Therapie dabei gleichzeitig effektiver und sicherer zu gestalten. Im Rahmen dieses Habilitationsprojektes wurden Beiträge zur Weiterentwicklung der Radioembolisation in den vergangenen Jahren dargestellt. Hierbei wurde auf Originalarbeiten des Habilitanden eingegangen, die entsprechend der überarbeiteten Herstellerempfehlungen zu einer Änderung des Applikationsmediums anstelle der zuvor verwendeten WFI hin zu G5 führten [1]. Weiterhin wurden eine Änderung der

Applikationstechnik hin zur 50/50 Technik [2] sowie die Auswirkungen eines Verzichts des prätherapeutischen Coilings aberranter Gefäße untersucht [3].

Im Rahmen des Habilitationsprojekts wurde der Bedarf an sogenannten „on-demand“ Medikamenten bei standardmäßiger Applikation von ^{90}Y trium mittels WFI mit dem Bedarf bei Durchführung der RE mit Glukose 5% (G5) verglichen [1]. Hierbei sollte ein Alternativmedium für WFI gewählt werden, da in vorangegangenen Studien [30] berichtet wurde, dass WFI zu Endothelschäden, Vasokonstriktion und –spasmen führen kann. Eine Tatsache, die neben der Applikationstechnik für das Auftreten von Stase mit verantwortlich zu sein scheint. G5% wurde hierbei als Alternativmedium gewählt, da es eine physiologische, isotonische und nicht ionische Flüssigkeit darstellt. In der Studie wurden „on demand“ Analgetika (Morphinderivate sowie NSARs) als Indikator verwendet, da sie einen objektiven und messbaren Indikator des Schmerzempfindens der Patienten darstellen. Ebenso wurde die Häufigkeit des Auftretens einer Stase bei den unterschiedlichen Administrationsmedien verglichen. Hierbei wurden 41 Patienten mit 77 RE Prozeduren mit G5 mit derselben Zahl an Patienten und Prozeduren mit WFI bezüglich Geschlecht, Alter, Tumorentität sowie vorherigen Therapien gematcht. Die Studie zeigte einen signifikant geringeren Bedarf an peri-interventionellen Analgetika wenn G5 anstelle von WFI verwendet wurde (5 von 77 (6.5%) vs. 29 von 77 (37.7%), $p \leq 0,001$). Eine frühe Stase (definiert als verlangsamter antegrader Fluss bis hin zur kompletten Stase) trat bei 12 von 154 (7.8%) der RE Prozeduren auf und unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant (4 von 77 mit G5 (5.2%) vs. 8 von 77 mit WFI (10.4%)), Hierbei ist jedoch auch die Art der Applikation, d.h. eine langsame und pulsatile Injektionstechnik relevant.

In einer weiteren Studie wurde die Visualisation und Sicherheit einer modifizierten Sandwich Technik unter Verwendung einer 50/50 Mischung aus Kontrastmittel (Imeron 300) und Glucose 5% (G5) zur Administration von $^{90}\text{Yttrium}$ Harzmikrosphären im Vergleich zur standardmäßig angewandten „Sandwich Technik“ evaluiert [2]. Bei der Sandwich Technik handelt es sich um eine Applikationstechnik, die den Kontakt von $^{90}\text{Yttrium}$ mit KM verhindern soll. Das Applikationsschema lautet: KM, G5, $^{90}\text{Yttrium}$ in G5, G5 und erneut KM. Obwohl bekannt ist, dass der Bildkontrast in der Fluoroskopie bei reinem KM anstelle einer Mischung besser ist, ist ein wichtiger Nachteil dieser Technik eine Phase mit fehlender Flusskontrolle, da weder G5 noch $^{90}\text{Yttrium}$ radiopaque sind. Folglich wurde von uns untersucht, ob mit einer Modifikation der ursprünglichen Technik hin zu einer modifizierten 50/50 Technik nach dem Schema Imeron 300/G5, $^{90}\text{Yttrium}$ in G5 und erneut Imeron 300/G5 die Visualisierung verbessert werden kann. Hierbei wurden 81 RE Prozeduren mit modifizierter 50/50 Technik durchgeführt und retrospektiv ausgewertet. Die Visualisierung wurde vor der ersten und vor der letzten $^{90}\text{Yttrium}$ 90 Injektion anhand einer 5 Punkte Skala (1=sehr gut bis 5=nicht sichtbar/kein antegrader Fluss) bewertet und die Visualisierung und der Fluss statistisch ausgewertet. Die Ergebnisse zeigten, dass sich die Visualisierung invers zur Flussrate darstellt, d.h. je langsamer der Fluss war, desto besser war die Visualisierung. Ebenso zeigte sich eine inverse Beziehung zwischen Visualisierung und BMI. Zudem konnte die Dauer der RE mit der neuen Technik von 20 Minuten für 1GB auf einen mittleren Wert von 15 Minuten verkürzt werden. Hierbei traten keine klinisch signifikanten unerwünschten Wirkungen inklusive REILD auf.

Weiterhin wurde die Sicherheit der RE evaluiert, abhängig davon, ob ein Coiling von aberranten bzw. Hochrisikogefäßen vor RE durchgeführt wurde oder nicht [3]. Hierfür

wurden retrospektiv 566 RE Prozeduren gemäß der Kriterien des National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v3.0) ausgewertet. Um eine optimale Sicherheit zu garantieren wurden aberrante Gefäße entweder mittels Coilembolisation okkludiert (n=240/566, coiling group) oder eine weiter periphere Position des Katheters gewählt (n = 326/566, no coiling group). Als Ergebnis konnte festgestellt werden, dass klinisch relevante Toxizitäten (\geq Grad 3) in nur 1% der Gesamtkohorte beobachtet wurden. Zudem wies die "non Coiling" Gruppe signifikant weniger "alle" Toxizitäten (Grad 1-2, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Fieber) ($p=0.0001$) bzw. klinisch relevante frühe Toxizitäten ($p=0.0003$) auf. Bei den späten Toxizitäten war kein signifikanter Unterschied ($p>0.05$) zwischen den beiden Gruppen festzustellen. Nach keiner der 566 RE Prozeduren trat eine REILD auf. Für erfahrene Zentren kann ein Verzicht auf die Coil-Embolisation aufgrund der vorliegenden Ergebnisse empfohlen werden, wobei ein schrittweises Herangehen an diese Technik empfohlen wird (Sicherheitsgefäß bzw. ausreichender Sicherheitsabstand zwischen Katheterposition und Abgang eines extrahepatischen Astes).

Entsprechend der aktuellen Datenlage konnte im Rahmen des Habilitationsprojektes gezeigt werden, dass die RE mit ^{90}Y Mikrosphären eine sichere und wirksame Behandlungsoption bei Patienten mit ansonsten behandlungsrefraktären Lebermetastasen der CRC darstellt [4]. Zudem wurden mittels Multivarianzanalyse prätherapeutische Faktoren analysiert, welche mit der Prädiktion des Gesamtüberlebens assoziiert sind, um damit die Patienten zu stratifizieren, die den größten Benefit aus der Therapie ziehen [5].

Dazu wurden die Daten von 104 Patienten mit mCRC, die mit RE behandelt wurden, analysiert [4]. Alle Patienten hatten einen dokumentierten Progress der Leber nach

vorheriger Therapie mit Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie. Das mediane Gesamtüberleben nach RE war bei Patienten mit CR (nach RECIST 1.0) nach vorheriger Chemotherapie länger verglichen mit Patienten mit PR oder SD (23 vs. 13 Monate). Das mediane OS betrug 15 Monate bei Patienten mit SD oder einer 50%igen Reduktion des CEA Wertes 3 Monate nach RE versus 6.7 Monate bei persistierender Erhöhung des CEA. 46% zeigten auch 6 Monate nach RE noch ein weiterbestehendes Therapieansprechen; hier lag das mediane OS bei 17.1 Monaten versus 5.8 Monaten. Die RE wurde sehr gut toleriert. Grad 3 Toxizitäten wurden 3 Monate nach Therapie bei nur 5% der Patienten beobachtet.

Im Rahmen der oben genannten Multivarianzanalyse wurden retrospektiv die prätherapeutischen Charakteristika (Geschlecht, Tumorentität, Alter, hepatische Tumorlast und Leberfunktion, insbesondere Bilirubin und Cholinesterase) von 389 Patienten mit verschiedenen therapierefraktären Tumoren (HCC, CCC, NET, CRC und MBC) analysiert [5]. Prädiktive Faktoren wurden mit univariater Cox Regressionsanalyse selektiert und mit Multivarianzanalyse in Hinblick auf die Prädiktion des Überlebens getestet. Das mediane OS betrug 356 Tage (95%CI 285-427d). Eine stable disease wurde bei 132 Patienten beobachtet, ein objektives Ansprechen bei 71 Patienten (1 davon mit CR) und eine progressive disease bei 122. Die besten Überlebensdaten zeigten Patienten mit NET, die schlechtesten Patienten mit MBC. In einer univariaten Analyse waren EHD ($p < 0.001$), eine große Tumorlast ($p = 0.001$), hohe Bilirubinlevel ($> 1.9 \text{ mg/dl}$, $p < 0.001$) und niedrige Cholinesteraselevel ($\text{CHE} < 4.62 \text{ U/l}$, $p < 0.001$) zum Zeitpunkt vor der RE mit einem signifikant schlechteren Überleben assoziiert. Tumorentität, Tumorlast, EHD und CHE wurden in einer Multivarianzanalyse als unabhängige Prädiktoren des

Überlebens bestätigt. Geschlecht und Alter der Patienten sowie die applizierte Dosis hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Radioembolisation mit ^{90}Y trium Harzmikrosphären eine sichere und effektive Therapieoption bei der Therapie des mCRC, NET, HCC, CCC sowie MBC darstellt. Aufgrund der - wie in dieser Schrift dargestellten - Weiterentwicklung der Therapie über die vergangenen Jahre sowie weiterer in den kommenden Jahren zu erwartender Verbesserungen ist und wird die RE eine wichtige Rolle im Gesamtkonzept der Therapie onkologischer Patienten spielen. Es muss weiterhin das Ziel bleiben die Sicherheit der Radioembolisationsverfahren zu erhöhen und in einem personalisierten Behandlungskonzept [89] bei Patienten mit primären oder sekundären Tumorerkrankungen der Leber in früheren Erkrankungsstadien einzusetzen.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Paprottka, K.J., et al., *Reduced peri-procedural analgesia following replacement of water for injection (WFI) with glucose 5% (G5) solution as the infusion medium for 90 yttrium resin microspheres*. J Nucl Med, 2016.
2. Paprottka, K.J., et al., *Evaluation of visualization using a 50/50 (contrast media/Glucose 5% solution) technique for radioembolization as an alternative to a standard sandwich technique*. submitted to CVIR, 2017.
3. Paprottka, P.M., et al., *Safety of Radioembolization with (90)Yttrium Resin Microspheres Depending on Coiling or No-Coiling of Aberrant/High-Risk Vessels*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2015. **38**(4): p. 946-56.
4. Jakobs, T.F., et al., *Robust evidence for long-term survival with 90Y radioembolization in chemorefractory liver-predominant metastatic colorectal cancer*. Eur Radiol, 2016.
5. Paprottka, K.J., et al., *Pre-therapeutic factors for predicting survival after radioembolization: a single-center experience in 389 patients*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017.
6. Ariel, I.M., W. Flynn, and G.T. Pack, *[Current possibilities of radioactive ceramic microspheres labeled with yttrium 90]*. Minerva Med, 1967. **58**(99): p. 4496-8.
7. Ariel, I.M. and G. Padula, *Treatment of symptomatic metastatic cancer to the liver from primary colon and rectal cancer by the intraarterial administration of chemotherapy and radioactive isotopes*. J Surg Oncol, 1978. **10**(4): p. 327-36.
8. Wollner, I., et al., *Effects of hepatic arterial yttrium 90 glass microspheres in dogs*. Cancer, 1988. **61**(7): p. 1336-44.
9. Wollner, I.S., et al., *Effects of hepatic arterial yttrium-90 microsphere administration alone and combined with regional bromodeoxyuridine infusion in dogs*. Cancer Res, 1987. **47**(12): p. 3285-90.
10. Dawson, L.A. and R.K. Ten Haken, *Partial volume tolerance of the liver to radiation*. Semin Radiat Oncol, 2005. **15**(4): p. 279-83.
11. Pan, C.C., et al., *Radiation-associated liver injury*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **76**(3 Suppl): p. S94-100.
12. Dawson, L.A., et al., *Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **53**(4): p. 810-21.
13. *Dosimetry of Beta rays and low-energy photons for brachytherapy with sealed sources*. J ICRU, 2004. **4**(2): p. 2.
14. Simpkin, D.J. and T.R. Mackie, *EGS4 Monte Carlo determination of the beta dose kernel in water*. Med Phys, 1990. **17**(2): p. 179-86.
15. Rodriguez, L.S., et al., *A descriptive analysis of remnant activity during (90)Y resin microspheres radioembolization of hepatic tumors: technical factors and dosimetric implications*. Ann Nucl Med, 2016. **30**(3): p. 255-61.
16. Mahnken, A.H., *(90)Y-glass microspheres for hepatic neoplasia*. Future Oncol, 2015. **11**(9): p. 1343-54.
17. Kallini, J.R., et al., *Comparison of the Adverse Event Profile of TheraSphere(R) with SIR-Spheres(R) for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2017.
18. Dezarn, W.A., et al., *Recommendations of the American Association of Physicists in Medicine on dosimetry, imaging, and quality assurance procedures for 90Y microsphere brachytherapy in the treatment of hepatic malignancies*. Med Phys, 2011. **38**(8): p. 4824-45.

19. Lam, M.G., et al., *Limitations of body surface area-based activity calculation for radioembolization of hepatic metastases in colorectal cancer*. J Vasc Interv Radiol, 2014. **25**(7): p. 1085-93.
20. Ho, S., et al., *Partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in treating hepatic tumours*. Eur J Nucl Med, 1996. **23**(8): p. 947-52.
21. Maleux, G., et al., *Angiographic considerations in patients undergoing liver-directed radioembolization with 90Y microspheres*. Acta Gastroenterol Belg, 2010. **73**(4): p. 489-96.
22. Ahmadzadehfar, H., et al., *The significance of bremsstrahlung SPECT/CT after yttrium-90 radioembolization treatment in the prediction of extrahepatic side effects*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012. **39**(2): p. 309-15.
23. Wright, C.L., et al., *Radiation pneumonitis following yttrium-90 radioembolization: case report and literature review*. J Vasc Interv Radiol, 2012. **23**(5): p. 669-74.
24. Camacho, J.C., et al., *(90)Y Radioembolization: Multimodality Imaging Pattern Approach with Angiographic Correlation for Optimized Target Therapy Delivery*. Radiographics, 2015. **35**(5): p. 1602-18.
25. Wondergem, M., et al., *99mTc-macroaggregated albumin poorly predicts the intrahepatic distribution of 90Y resin microspheres in hepatic radioembolization*. J Nucl Med, 2013. **54**(8): p. 1294-301.
26. Salem, R., et al., *Technical aspects of radioembolization with 90Y microspheres*. Tech Vasc Interv Radiol, 2007. **10**(1): p. 12-29.
27. Lewandowski, R.J., et al., *Radioembolization with 90Y microspheres: angiographic and technical considerations*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2007. **30**(4): p. 571-92.
28. Grober, O.S., et al., *[Radioembolization with (90)Y-labeled microspheres: post-therapeutic therapy validation with Bremsstrahlung-SPECT]*. Z Med Phys, 2011. **21**(4): p. 274-80.
29. Tanimura, A., S. Tanaka, and M. Kitazono, *Superficial intimal injury of the rabbit carotid artery induced by distilled water*. Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol, 1986. **51**(3): p. 197-205.
30. Sogo, N., et al., *A novel S-nitrosothiol (RIG200) causes prolonged relaxation in dorsal hand veins with damaged endothelium*. Clin Pharmacol Ther, 2000. **68**(1): p. 75-81.
31. Kennedy, A.S., et al., *Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **65**(2): p. 412-25.
32. Moureau-Zabotto, L., et al., *Impact of radiotherapy in the management of locally advanced extrahepatic cholangiocarcinoma*. BMC Cancer, 2013. **13**: p. 568.
33. Piana, P.M., et al., *Early arterial stasis during resin-based yttrium-90 radioembolization: incidence and preliminary outcomes*. HPB (Oxford), 2014. **16**(4): p. 336-41.
34. Kennedy, A., et al., *Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **68**(1): p. 13-23.
35. Ahmadzadehfar, H., et al., *Evaluation of the delivered activity of yttrium-90 resin microspheres using sterile water and 5 % glucose during administration*. EJNMMI Res, 2015. **5**(1): p. 54.

36. Fendler, W.P., et al., *Safety, Efficacy, and Prognostic Factors After Radioembolization of Hepatic Metastases from Breast Cancer: A Large Single-Center Experience in 81 Patients*. J Nucl Med, 2016. **57**(4): p. 517-23.
37. Seidensticker, R., et al., *Hepatic toxicity after radioembolization of the liver using (90)Y-microspheres: sequential lobar versus whole liver approach*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012. **35**(5): p. 1109-18.
38. Campbell, K.A., et al., *Regional chemotherapy devices: effect of experience and anatomy on complications*. J Clin Oncol, 1993. **11**(5): p. 822-6.
39. Leung, T.K., C.M. Lee, and H.C. Chen, *Anatomic and technical skill factor of gastroduodenal complication in post-transarterial embolization for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 280 cases*. World J Gastroenterol, 2005. **11**(10): p. 1554-7.
40. Paprottka, P.M., et al., *Practical vascular anatomy in the preparation of radioembolization*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012. **35**(3): p. 454-62.
41. Lau, W.Y., et al., *Selective internal radiation therapy for nonresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of 90yttrium microspheres*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **40**(3): p. 583-92.
42. Yip, D., et al., *Radiation-induced ulceration of the stomach secondary to hepatic embolization with radioactive yttrium microspheres in the treatment of metastatic colon cancer*. J Gastroenterol Hepatol, 2004. **19**(3): p. 347-9.
43. Kennedy, A., et al., *Radioembolization for the treatment of liver tumors general principles*. Am J Clin Oncol, 2012. **35**(1): p. 91-9.
44. Sangro, B., et al., *Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation*. Hepatology, 2011. **54**(3): p. 868-78.
45. Toso, C., et al., *The place of downstaging for hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2010. **52**(6): p. 930-6.
46. Cucchetti, A., et al., *Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) as Conversion Therapy for Unresectable Primary Liver Malignancies*. Liver Cancer, 2016. **5**(4): p. 303-311.
47. Ettorre, G.M., et al., *Bridging and downstaging to transplantation in hepatocellular carcinoma*. Future Oncol, 2014. **10**(15 Suppl): p. 61-3.
48. Paprottka, P.M., et al., *Changes in normal liver and spleen volume after radioembolization with (90)Y-resin microspheres in metastatic breast cancer patients: findings and clinical significance*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2011. **34**(5): p. 964-72.
49. Vouche, M., et al., *Radiation lobectomy: time-dependent analysis of future liver remnant volume in unresectable liver cancer as a bridge to resection*. J Hepatol, 2013. **59**(5): p. 1029-36.
50. Amini, A. and T.C. Gamblin, *Palliation: treating patients with inoperable biliary tract and primary liver tumors*. Surg Oncol Clin N Am, 2014. **23**(2): p. 383-97.
51. Hoffmann, R.T., et al., *Transarterial hepatic yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: factors associated with prolonged survival*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012. **35**(1): p. 105-16.
52. Jia, Z., et al., *Single-institution Experience of Radioembolization with Yttrium-90 Microspheres for Unresectable Metastatic Neuroendocrine Liver Tumors*. J Gastroenterol Hepatol, 2017.
53. Vilgrain, V., et al., *Radioembolisation with yttrium90 microspheres versus sorafenib for treatment of advanced hepatocellular carcinoma (SARAH): study protocol for a randomised controlled trial*. Trials, 2014. **15**: p. 474.

54. Gordon, A.C., R. Salem, and R.J. Lewandowski, *Yttrium-90 Radioembolization for Breast Cancer Liver Metastases*. J Vasc Interv Radiol, 2016. **27**(9): p. 1316-9.
55. Loveman, E., et al., *The clinical effectiveness and cost-effectiveness of ablative therapies in the management of liver metastases: systematic review and economic evaluation*. Health Technol Assess, 2014. **18**(7): p. vii-viii, 1-283.
56. Lobo, L., et al., *Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Radioembolization Versus Chemoembolization: A Systematic Review and Meta-analysis*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2016. **39**(11): p. 1580-1588.
57. Mahnken, A.H., et al., *Standards of practice in transarterial radioembolization*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2013. **36**(3): p. 613-22.
58. van den Hoven, A.F., et al., *Liver CT for vascular mapping during radioembolisation workup: comparison of an early and late arterial phase protocol*. Eur Radiol, 2017. **27**(1): p. 61-69.
59. Schmidt, G.P., et al., *FDG-PET-CT and whole-body MRI for triage in patients planned for radioembolisation therapy*. Eur J Radiol, 2012. **81**(3): p. e269-76.
60. Rosenbaum, C.E., et al., *Added value of FDG-PET imaging in the diagnostic workup for yttrium-90 radioembolisation in patients with colorectal cancer liver metastases*. Eur Radiol, 2013. **23**(4): p. 931-7.
61. Salem, R. and K.G. Thurston, *Radioembolization with 90Yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 1: Technical and methodologic considerations*. J Vasc Interv Radiol, 2006. **17**(8): p. 1251-78.
62. Salem, R. and K.G. Thurston, *Radioembolization with yttrium-90 microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies: part 3: comprehensive literature review and future direction*. J Vasc Interv Radiol, 2006. **17**(10): p. 1571-93.
63. Leung, W.T., et al., *Measuring lung shunting in hepatocellular carcinoma with intrahepatic-arterial technetium-99m macroaggregated albumin*. J Nucl Med, 1994. **35**(1): p. 70-3.
64. Cartwright, T.H., *Treatment decisions after diagnosis of metastatic colorectal cancer*. Clin Colorectal Cancer, 2012. **11**(3): p. 155-66.
65. Mi, K., et al., *Integrating systemic and surgical approaches to treating metastatic colorectal cancer*. Surg Oncol Clin N Am, 2015. **24**(1): p. 199-214.
66. Fiorentini, G., et al., *Chemoembolization in colorectal liver metastases: the rebirth*. Anticancer Res, 2014. **34**(2): p. 575-84.
67. Liu, D.M., et al., *A review of conventional and drug-eluting chemoembolization in the treatment of colorectal liver metastases: principles and proof*. Future Oncol, 2015. **11**(9): p. 1421-8.
68. Fiorentini, G., et al., *Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study*. Anticancer Res, 2012. **32**(4): p. 1387-95.
69. Hendlisz, A., et al., *Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy*. J Clin Oncol, 2010. **28**(23): p. 3687-94.
70. Van Hazel, G., et al., *Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin*

- chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. J Surg Oncol*, 2004. **88**(2): p. 78-85.
71. Van Cutsem, E., et al., *Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2014. **25 Suppl 3**: p. iii1-9.
 72. Hess, K.R., et al., *Metastatic patterns in adenocarcinoma*. Cancer, 2006. **106**(7): p. 1624-33.
 73. Donadon, M., et al., *New paradigm in the management of liver-only metastases from colorectal cancer*. Gastrointest Cancer Res, 2007. **1**(1): p. 20-7.
 74. Sucandy, I., et al., *Longterm survival outcomes of patients undergoing treatment with radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma and metastatic colorectal cancer liver tumors*. HPB (Oxford), 2016. **18**(9): p. 756-63.
 75. Paprottka, P.M., et al., *Radioembolization of symptomatic, unresectable neuroendocrine hepatic metastases using yttrium-90 microspheres*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012. **35**(2): p. 334-42.
 76. Sommer, W.H., et al., *Defining predictors for long progression-free survival after radioembolisation of hepatic metastases of neuroendocrine origin*. Eur Radiol, 2013. **23**(11): p. 3094-103.
 77. Kloeckner, R., et al., *Selective internal radiotherapy (SIRT) versus transarterial chemoembolization (TACE) for the treatment of intrahepatic cholangiocellular carcinoma (CCC): study protocol for a randomized controlled trial*. Trials, 2014. **15**: p. 311.
 78. Malfertheiner, P., et al., *The effectiveness of selective internal radiation therapy in challenging cases of liver-predominant unresectable hepatocellular carcinoma*. Future Oncol, 2014. **10**(15 Suppl): p. 17-27.
 79. Stubbs, R.S., I. O'Brien, and M.M. Correia, *Selective internal radiation therapy with 90Y microspheres for colorectal liver metastases: single-centre experience with 100 patients*. ANZ J Surg, 2006. **76**(8): p. 696-703.
 80. Rees, M., et al., *Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients*. Ann Surg, 2008. **247**(1): p. 125-35.
 81. Berber, E., R. Pelley, and A.E. Siperstein, *Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: a prospective study*. J Clin Oncol, 2005. **23**(7): p. 1358-64.
 82. Ahmadzadehfar, H., H.J. Biersack, and S. Ezziddin, *Radioembolization of liver tumors with yttrium-90 microspheres*. Semin Nucl Med, 2010. **40**(2): p. 105-21.
 83. Jakobs, T.F., et al., *[Developments and perspectives in radioablative techniques]*. Radiologe, 2007. **47**(12): p. 1083-8.
 84. Chalian, H., et al., *Radiologic assessment of response to therapy: comparison of RECIST Versions 1.1 and 1.0*. Radiographics, 2011. **31**(7): p. 2093-105.
 85. Kallini, J.R., et al., *New Developments in Interventional Oncology: Liver Metastases From Colorectal Cancer*. Cancer J, 2016. **22**(6): p. 373-380.
 86. Loffroy, R., *Interventional radiology for hepatocellular carcinoma*. Minerva Gastroenterol Dietol, 2011. **57**(3): p. 299-309.
 87. Liapi, E. and J.F. Geschwind, *Transcatheter and ablative therapeutic approaches for solid malignancies*. J Clin Oncol, 2007. **25**(8): p. 978-86.
 88. Galluzzo, A., et al., *Current role of computed tomography-guided transthoracic needle biopsy of metastatic lung lesions*. Future Oncol, 2015. **11**(2 Suppl): p. 43-6.

89. Sangro, B. and M. Rodriguez, *Radioembolization for hepatocellular carcinoma: gaining insight on a personalized approach*. Liver Int, 2017. **37**(1): p. 32-34.

8 PUBLIKATIONSVERZEICHNIS

Originalmanuskripte als Erstautor:

1. Paprottka PM*, **Paprottka KJ***, Walter A, Haug AR, Trumm CG, Lehner S, Fendler WP, Jakobs TF, Reiser MF, Zech CJ. Safety of Radioembolization with (90)Yttrium Resin Microspheres Depending on Coiling or No-Coiling of Aberrant/High-Risk Vessels. (Cardiovasc Intervent Radiol. 2015 Aug;38(4):946-56. doi: 10.1007/s00270-015-1128-x. Epub 2015 May 20.PMID: 25986465) (Impact factor 2.144)
2. **Paprottka KJ**, Paprottka PM, Reiser MF, Waggshauser T. Comparative study of the corrosion behavior of peripheral stents in an accelerated corrosion model: experimental in vitro study of 28 metallic vascular endoprostheses. (Diagn Interv Radiol. 2015 Sep-Oct;21(5):403-9. doi: 10.5152/dir.2015.15062.; PMID: 26268301) (Impact factor: 1.406)
3. Jakobs TF*, **Paprottka KJ***, Raeßler F, Strobl F, Lehner S, Ilhan H, Trumm CG, Fendler WP, Sommer W, Paprottka PM. Robust evidence for long-term survival with ⁹⁰Y radioembolization in chemorefractory liver-predominant metastatic colorectal cancer. (Eur Radiol. 2017 Jan;27(1):113-119.PMID: 27059858) (Impact factor: 3.64)
4. **Paprottka KJ**, Lehner S, Fendler WP, Ilhan H, Rominger A, Sommer W, Clevert DA, Op den Winkel M, Heinemann V, Paprottka PM. Reduced peri-procedural analgesia following replacement of water for injection (WFI) with glucose 5% (G5) solution as the infusion medium for 90 yttrium resin microspheres. (J Nucl Med. 2016 Nov;57(11):1679-1684, PMID:27261516) (Impact factor 6.16)
5. **Paprottka KJ**, Waggshauser T, Rübenthaler J, Paprottka FJ, Clevert DA, Reiser MF, Paprottka PM. In-vitro-study of physical properties of various embolization particles regarding morphology before, during and after catheter passage. PMID: 27802211 (Clin. Hemorheol Microcirc. 2016 Oct 14. (Impact factor: 1.815)
6. **Paprottka KJ**, Saam D, Rübenthaler J, Schindler A, Sommer NN, Paprottka PM, Clevert DA, Reiser MF, Saam T, Helck A. Prevalence and Distribution of Calcified Nodules in Carotid Arteries in Correlation with Clinical Symptoms

(Radiol Med. 2017 Feb 24. doi: 10.1007/s11547-017-0740-z. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28236046) (Impact factor: 1.523)

7. **Paprottka KJ**, Schoeppe F, Ingrisch M, Rübenthaler J, Sommer NN, De Toni E, Ilhan H, Zacherl M, Todica A, Paprottka PM: Pretherapeutic factors for predicting survival after radioembolization: Single center experience in 389 patients with different tumor entities. (Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 Feb 14. doi: 10.1007/s00259-017-3646-z. Epub 2017 Feb 14. [PMID:28197686] (Impact factor: 5.537)
8. **Paprottka KJ**, Todica A, Ilhan H, Rübenthaler J, Schoeppe F, Michl M, Heinemann V, Bartenstein P, Reiser MF, Paprottka PM: Evaluation of Visualization Using a 50/50 (Contrast Media/Glucose 5% Solution) Technique for Radioembolization as an Alternative to a Standard Sandwich Technique. (Cardiovasc Intervent Radiol. 2017 Jun 5. doi: 10.1007/s00270-017-1712-3. [Epub ahead of print] PMID: 28584948) (Impact factor: 2.144)

*** co-shared-first**

Originalmanuskripte als Coautor:

1. Paprottka PM, Zengel P, Cyran CC, **Paprottka KJ**, Ingrisch M, Nikolaou K, Reiser MF, Clevert DA. Evaluation of multimodality imaging using image fusion with MRI and CEUS in an experimental animal model. (Clin Hemorheol Microcirc. 2015;61(2):143-50. doi: 10.3233/CH-151986. PMID: 26519228) (Impact factor: 1.815)
2. Fendler WP, Lechner H, Todica A, **Paprottka KJ**, Paprottka PM, Jakobs TF, Michl M, Bartenstein P, Lehner S, Haug AR. Safety, Efficacy, and Prognostic Factors After Radioembolization of Hepatic Metastases from Breast Cancer: A Large Single-Center Experience in 81 Patients. (J Nucl Med. 2016 Apr;57(4):517-23. doi: 10.2967/jnumed.115.165050. Epub 2016 Jan 7. PMID: 26742710) (Impact factor 6.16)
3. Rübenthaler J, **Paprottka K**, Marcon J, Hameister E, Hoffmann K, Joiko N, Reiser M, Clevert DA. Comparison of magnetic resonance imaging (MRI) and contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the evaluation of unclear solid renal

lesions. PMID: 27767985 (Clin Hemorheol Microcirc. 2016 Oct 21. [Epub ahead of print]) (Impact factor: 1.815)

4. Rübenthaler J, **Paprottka KJ**, Hameister E, Hoffmann K, Joiko N, Reiser M, Clevert DA. Vascular complications in liver transplantation: Beneficial role of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the postoperative phase. PMID: 27935550 (Clin Hemorheol Microcirc. 2016 Dec 8. [Epub ahead of print]) (Impact factor: 1.815)
5. Rübenthaler J, **Paprottka KJ**, Hameister E, Hoffmann K, Joiko N, Reiser M, Clevert DA. Malignancies after liver transplantation: Value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) PMID: 27935549 (Clin Hemorheol Microcirc. 2016 Dec 8. [Epub ahead of print]) (Impact factor: 1.815)
6. Rübenthaler J, **Paprottka KJ**, Marcon J, Reiser M, Clevert DA. MRI and contrast enhanced ultrasound (CEUS) image fusion of renal cysts PMID: 27886003 (Clin Hemorheol Microcirc. 2016 Nov 23. [Epub ahead of print]) (Impact factor: 1.815)
7. Rübenthaler J, **Paprottka KJ**, Hameister E, Hoffmann K, Joiko N, Reiser M, Clevert DA. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) prediction of focal liver lesions in patients after liver transplantation in comparison to histopathology results. (Clin Hemorheol Microcirc. 2017) (Impact Factor :1.815)
8. Rübenthaler J, **Paprottka KJ**, Hameister E, Hoffmann K, Joiko N, Reiser M, Clevert DA. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in monitoring vascular complications in patients after liver transplantation – diagnostic performance compared with histopathological results. (Clin Hemorheol Microcirc. 2017) (Impact Factor 1.815)

Kasuistiken/Case Reports:

1. Rübenthaler J, **Paprottka K**, D'Anastasi M, Reiser M, Clevert DA: Diagnosis of perinephric retroperitoneal lymphangioma supported by contrast-enhanced ultrasound (CEUS) PMID: 27716656 (Clin Hemorheol Microcirc. 2016 Oct 6. (Impact factor: 1.815)
2. **Paprottka KJ**, Greve T, Patzig M: Rare case of postoperative intraspinal subdural collections (PISC) after posterior fossa tumor resection in a 76 old male patient. PMID: 27978583 (RöFo. 2016 Dec 15. (IF: 1.672)

3. Zimmermann H, Rübenthaler J, Paprottka P, **Paprottka KJ**, Reiser M, Clevert DA: Feasibility of contrast-enhanced ultrasound with image fusion of CEUS and MS-CT for endovascular grafting in infrarenal abdominal aortic aneurysm in a single patient. Clin Hemorheol Microcirc. 2016;64(4):711-719. doi: 10.3233/CH-168045. PMID: 27814289 (IF: 1.815)

9 ABSTRACTS / WISSENSCHAFTLICHE VORTRÄGE

1. **K.J. Kutter**, P.M. Paprottka, M.F. Reiser, T. Waggshauser; Comparative study of the corrosion behaviour of peripheral stents in an accelerated corrosion model: experimental in vitro study of 28 metallic vascular endoprostheses; Scientific session ECR 2014, B-1024
2. **K.J. Kutter**, D.C. Saam, F. Schwarz, T. Saam, M.F. Reiser, A. Helck Prevalence, distribution and outcome of patients with calcified nodules in carotid arteries; Scientific session ECR 2014, B-1037
3. **K.J. Kutter**; P.M. Paprottka; M.F. Reiser; T. Waggshauser; Vergleichende Untersuchung des Korrosionsverhaltens peripherer Stents; Experimentelle in-vitro Studie an 28 metallischen Gefäßendoprothesen; DRK2015, WISS 301.6
4. **K.J. Paprottka**, S. Lehner, W.P. Fendler, H. Ilhan, A. Rominger, W. Sommer, D.A. Clevert, M.F. Reiser, P.M. Paprottka; Reduced peri-procedural analgesia following replacement of water for injection (WFI) with glucose 5% (G5) as the infusion medium for 90yttrium resin microspheres, ECR 2016; B-0997
5. **Paprottka KJ**, Schoeppe F, Ingris M, Rübenthaler J, Sommer NN, De Toni E, Ilhan H, Zacherl M, Todica A, Paprottka PM: Pretherapeutic factors for predicting survival after radioembolization: Single center experience in 389 patients with different tumor entities, ECR 2017, EPOS-7563
6. **Paprottka KJ**, Voelklein J, Waggshauser T, Rübenthaler J, Reiser MF, Paprottka PM. Retrospective outcome analysis of rates and types of complications after 8654 minimally invasive radiological port implantations via the subclavian vein, ECR 2017, EPOS-8295

10 DANKSAGUNG

Mein persönlicher Dank gebührt...

... an erster Stelle Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian F. Reiser, FACR, FRCR, Direktor des Instituts für Klinische Radiologie des Klinikums der Universität München. Ich danke ihm herzlichst für sein Vertrauen, die kontinuierliche Förderung, die Bereitstellung der Forschungseinrichtung sowie die Überlassung des Habilitationsthemas.

...den Mitgliedern des Fachmentores sowie den externen Gutachtern, die mit ihren Bemühungen dazu beitragen, dass dieses Projekt ein Erfolg wird.

... Herrn PD Dr. med. Philipp M. Paprottka. Ich danke ihm herzlichst für die hervorragende Betreuung meiner Forschungsarbeit in der Arbeitsgruppe "Interventionelle Tumorthherapie". Zudem förderte er meine klinische Ausbildung im Bereich der interventionellen Radiologie. Darüberhinaus stand er mir allzeit mit Rat und Tat und vor allem der nötigen Geduld zur Seite.

... Herrn Prof. Dr. med. D.-A. Clevert. Ich danke ihm herzlichst für die hervorragende Zusammenarbeit in der von ihm geleiteten Arbeitsgruppe(CEUS/ Molecular Imaging Group). Des Weiteren stand er mir bei klinischen Fragen immer beratend zur Seite.

... den interdisziplinären Kooperationspartnern, insbesondere der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin (Prof. Dr. med. P. Bartenstein) sowie der Medizinischen Klinik und Poliklinik III (Prof. Dr. med. V. Heinemann)

... den Kollegen des Instituts für Klinische Radiologie, für die sehr gute Zusammenarbeit und ihre freundliche Unterstützung.